



No. 09-109472- -00003-0000

Fecha: 2011-02-15 16:47:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 21

lón

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

1		OPOSICIÓN A SOLICITUD DE:	
☒ Patente de Invención		☐ Marca Colectiva	
☐ Patente de Modelo de Utilidad		☐ Marca de Certificación	
☐ Diseño Industrial		☐ Lema Comercial	
☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados		☐ Marcas de Productos o Servicios	
		☐ Denominación de Origen	
2		Número del expediente: 09-109472	
SOLICITUD PUBLICADA		Solicitante: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	
		Apoderado: DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN	
		Título de la nueva creación o denominación del signo MODULADORES DE CANNABINOIDES HEXAHIDRO-CICLOHEPTAPIRAZOL	
		Gaceta: GACETA 622 DEL 19 NOVIEMBRE DE 2010 PUB. No. 909	
3		OPOSICIÓN PRESENTADA POR:	
OPOSITOR	Nombre: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.		IDENTIFICACIÓN ☐ C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cual Número 890.301.463-8
	Dirección: CRA. 1 # 46-84		
	Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA, CALI - VALLE		
	Lugar de Constitución: CALI- VALLE		
Teléfono: 052 6877700 Fax: 052 6877790			
E- mail:			
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: TITO NOE PARRA MURILLO		IDENTIFICACIÓN ☒ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cual Número 79.579.680 T.P. 71.168
	Dirección: CALLE 108 # 51-45 BOGOTA		
	Teléfono: 7422525 Fax: 7424092		
	E- mail:		
4		FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN	
		Causal: _____	
		Signo fundamento de la oposición: _____	
		Expediente y/o registro de la marca opositora (De ser marca el signo fundamento de la oposición): _____	
		Justificación: VER ANEXO	
5		PRÓROGA ☐ SI ☐ NO	
Comprobante de pago No. _____		Fecha: _____	
6		INVOCACIÓN DE NOTORIEDAD ☐ SI ☐ NO	
Comprobante de pago No. _____		Fecha: _____	
7		CONCEPTO DE OPOSICIÓN ☐ SI ☐ NO	
Comprobante de pago No. 11-0013497		Fecha: 14-feb-11	

TOTAL F.
21
1

8 ANEXOS

☐ SI

☐ NO

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuera el caso.
- ☐ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés , si fuere el caso.
- ☒ Documento que acrediten la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.
- ☐ Tasa de próroga
- ☒ Copias para traslado.

9 Nombre y firma

Nombre: TITO NOE PARBA-MURILLO

Firma

C.C.

79.579.680

T.P 71.168

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0013397

Bogotá D.C., Febrero 14 de 2011 - 15:14:52

RECIBIDO DE : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

NI 890.301.463

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	370868201	14/02/2011	4.560.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	12	MARCAS Y LEMAS COMERCIALES
			304.000.00	304.000.00
				\$304.000.00

SON: **TRESCIENTOS CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-109472- -00003-0000

Fecha: 2011-02-15 16:47:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Follos: 21

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 14 de 2011 - 15:14:53

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S.D.

REF: Expediente: 09-109472

TÍTULO SOLICITADO: MODULADORES DE CANNABINOIDES HEXAHIDRO-CICLOHEPTAPIRAZOL.

PUBLICACIÓN: GACETA 622 del 19 de noviembre de 2010, N° de publicación 909.

SOLICITANTE: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

APODERADO: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

TRÁMITE: PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

TITO NOÉ PARRA MURILLO, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 71168 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO S.A. LAFRANCOL S.A.**, sociedad constituida y vigente de conformidad con las leyes colombianas, con domicilio en Cali, Valle, en los términos y para los efectos del poder y del certificado de existencia y representación legal adjuntos, y estando dentro del plazo establecido por el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000, muy respetuosamente me permito presentar oposición contra la solicitud de patente de invención indicada en el epígrafe.

I. PETICIÓN

Sírvase, señor Superintendente, proceder a negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 09-109472, por incumplir los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina. Lo anterior con base en los fundamentos que se expondrán a continuación.

II. LEGÍTIMO INTERÉS

Asiste a **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO S.A LAFRANCOL S.A.**, legítimo interés para presentar esta oposición, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría, en forma contraria al Régimen Común Andino de Propiedad Industrial, el empleo de ciertas sustancias y composiciones farmacéuticas, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales y de la libre competencia.

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

La solicitud de la referencia incumple los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, estos son: Novedad, Nivel Inventivo y Aplicación Industrial. Vale recordar que por Novedad se entiende aquella invención que no se encuentra comprendida dentro del estado de la técnica, siendo ésta última la que comprende todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de la patente. Con respecto al Nivel Inventivo, cabe señalar que dicho requisito se cumple cuando a una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, no se le hubiese resultado dicha invención obvia o derivada de manera evidente del estado de la técnica. Por último, se entiende que una aplicación es susceptible de aplicación industrial cuando su objeto puede ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva.

Así, conforme con lo anterior, es imprescindible señalar que las composiciones y combinaciones bicíclicas de tipo cicloheptapirazol que son moduladores del receptor de cannabinoide, el cual puede estar en combinación con otros agentes activos como son agentes anticonceptivos o anticonvulsivos, útiles en el tratamiento de un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con el apetito, metabolismo, diabetes, entre otras, son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica. No existe ninguna novedad sobre estos preceptos y mucho menos nivel inventivo. De esta forma, es necesario manifestar que las composiciones y combinaciones farmacéuticas que involucran moléculas como las propuestas en la presente solicitud, no presentan ninguna clase de novedad ni de nivel inventivo, luego sería inadecuado conceder un beneficio patentario. Cabe decir que dicha solicitud representa prácticas comunes dentro del sector farmacéutico tanto en Colombia como en muchos otros países. Así, no debe concederse dicho beneficio a composiciones y combinaciones farmacéuticas que

ya son mundialmente conocidas, ya que de ser así, sería flagrante la violación de los preceptos normativos concernientes con los requisitos esenciales que debe cumplir una solicitud de patente para acceder al beneficio.

Ahora bien, con respecto a las composiciones farmacéuticas de las cuales se hace referencia, donde se involucran agentes tales como Lamotrigina, Gabapentina, Fenitoina, Topiramato, Carbamazepina, entre muchos otros, es imprescindible manifestar que no puede la solicitante pretender acceder a un beneficio patentario sobre formulaciones farmacéuticas que comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico-farmacéutico. Así, en este orden, consideramos pertinente traer a colación menciones realizadas sobre dichas moléculas con el fin de demostrar lo argumentado hasta el momento. En "The Merck Index" (Anexo), puede observarse que el principio activo Lamotrigina se encuentra bajo el conocimiento público desde un tiempo considerable. De este modo, puede observarse que el mismo ostenta beneficios patentarios concedidos por la Oficina Europea de Patentes y por Estados Unidos de América, **No. EP 21121 y US 4602017** (Años 1981 y 1986) respectivamente. Por su parte, Gabapentina obtuvo beneficios patentarios concedidos por Alemania y por Estados Unidos de América, **No. DE 2460891 y US 4024175** (Años 1976 y 1977) respectivamente. Así mismo, valga mencionar que la molécula Fenitoina ostenta beneficio patentario concedido por Estados Unidos de América, **No. US 2409754** (Año 1946). Igualmente, es imprescindible manifestar que el principio activo Topiramato obtuvo beneficio patentario concedido por Estados Unidos de América, **No. US 4513006** (Año 1985). Por último, valga señalar que la molécula Carbamazepina obtuvo beneficio patentario concedido por Estados Unidos de América, **No. US 2948718** (Año 1960).

En este orden, es claro que no puede existir un beneficio patentario que reivindique composiciones y combinaciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas con el apetito, metabolismo, diabetes, entre otras y que comprendan moléculas plenamente identificadas y utilizadas. A la luz de la normatividad aplicable sobre patentes, nadie puede pretender un derecho de patente sobre composiciones y combinaciones farmacéuticas que resultan carentes de novedad y nivel inventivo, ya que como es evidente, son eventos plenamente conocidos mundialmente. En consecuencia, es inocuo pretender solicitar una patente de invención como la tramitada bajo el expediente de la referencia.

Cabe destacar en última instancia que la solicitud de la referencia pretende proteger mediante el derecho patentario objetos que no son considerados invenciones. Es claro que una invención es toda creación humana que permita transformar la materia o energía que existe en la naturaleza, para su aprovechamiento por los seres humanos y satisfacer sus necesidades concretas. De igual modo, como ya se mencionó, según los parámetros de la Decisión 486 y normas concordantes, serán patentables las invenciones que cumplan con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial. No obstante, puede observarse que la solicitud en comento pretende reivindicar de acuerdo con sus puntos No. 2, 3, 4, 5 y 6, métodos de tratamiento, los cuales no se consideran invenciones. En este sentido, los métodos de tratamiento quirúrgicos, terapéuticos o de diagnósticos aplicables al cuerpo humano y los relativos a animales, y además la mezcla (Combinaciones) de productos (Moléculas) conocidos y su variación, bien sea en uso, forma, dimensión o de materia, NO se consideran invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial, luego NO pueden acceder a beneficios patentarios. Dicho así, se suma una circunstancia más que imposibilita definitivamente la concesión de la solicitud en mención.

Dicho así, la presente solicitud no cumple con los requisitos esenciales para acceder al derecho patentario por cuanto no se encuentran presentes la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho los artículos 16, 18 y 20 de la Decisión 486 de 2000.

V. PRUEBAS

1. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 928. (LAMOTRIGINA)
2. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 742. (GABAPENTINA)
3. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 1262. (FENITOINA)

4. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 1641. (TOPIRAMATO)

5. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 288. (CARBAMAZEPINA)

VI. ANEXOS

Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos:

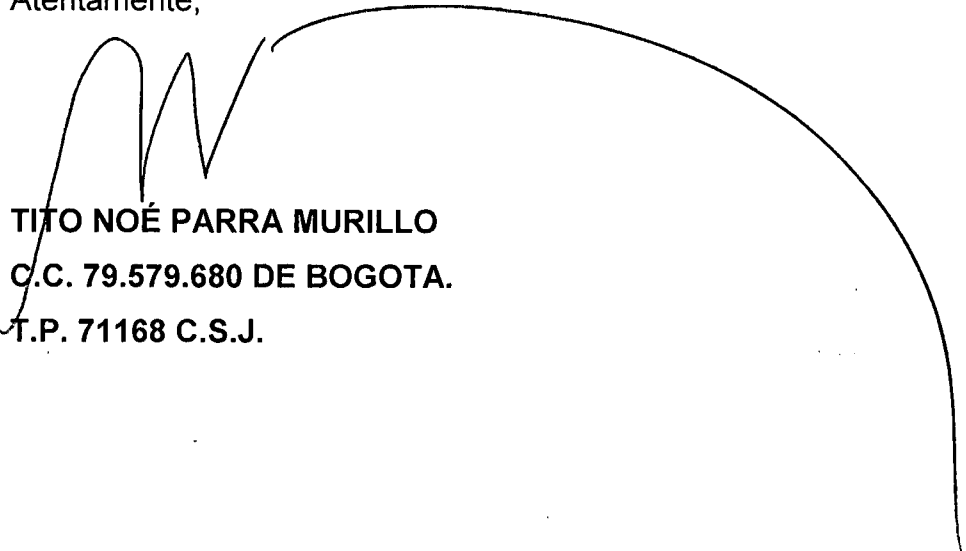
1. Poder para actuar.
2. Certificado de existencia y representación legal de LAFRANCOL S.A.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Copia para correr traslado al solicitante.
5. Los mencionados en el acápite de pruebas.

VII. NOTIFICACIONES

Mi representada y el suscrito las recibiremos en la Secretaría de su Despacho, o en la sede de LAFRANCOL ubicada en la Calle 108 No. 51-45 de Bogotá D.C.

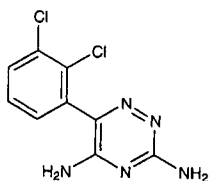
Señor Superintendente,

Atentamente,


TITO NOÉ PARRA MURILLO
C.C. 79.579.680 DE BOGOTA.
T.P. 71168 C.S.J.

Crystals from boiling ethanol. mp 160-162°. $[\alpha]_D^{21} - 135^\circ$ (c = 0.38 in methanol). Soly in water (20°): ~70 mg/ml.
THERAP CAT: Antiviral.

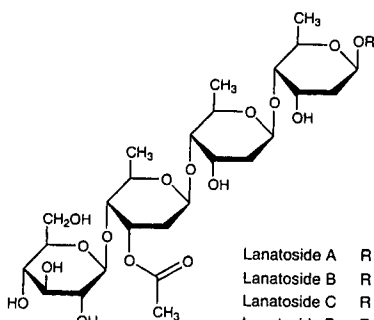
5353. Lamotrigine. [84057-84-1] 6-(2,3-Dichlorophenyl)-1,2,4-triazine-3,5-diamine; 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine; LTG; BW-430C; Lamictal. $C_9H_7Cl_2N_5$; mol wt 256.09. C 42.21%, H 2.76%, Cl 27.69%, N 27.35%. Prepn: M. G. Baxter *et al.*, EP 21121 (1981 to Wellcome Foundation); D. A. Sawyer *et al.*, US 4602017 (1986). HPLC determ in plasma: C.-L. Cheng *et al.*, *J. Chromatogr. B* 817, 199 (2005). Anticonvulsant activity: A. A. Miller *et al.*, *Epilepsia* 27, 483 (1986). Mechanism of action studies: M. J. Leach *et al.*, *ibid.* 490; X. Xie, R. M. Hagan, *Neuropsychobiology* 38, 119 (1998). Series of articles on clinical pharmacology, antiepileptic efficacy and safety: *Epilepsia* 32, Suppl. 2, S1-S21 (1991). Clinical trial in bipolar depression: J. R. Calabrese *et al.*, *J. Clin. Psychiatry* 60, 79 (1999). Review of clinical experience in epilepsy: H. Choi, M. J. Morrell, *Expert Opin. Pharmacother.* 4, 243-251 (2003); in bipolar disorder: Z. Bhagwagar, G. M. Goodwin, *Expert Opin. Pharmacother.* 6, 1401-1408 (2005).



White to pale cream-colored powder. Crystals from isopropanol, mp 216-218° (uncorr). pKa 5.7. Soly at 25° (mg/ml): water 0.17; 0.1M HCl 4.1. LD₅₀ in mice, rats (mg/kg): 250, >640 orally (Sawyer).

THERAP CAT: Anticonvulsant. In treatment of bipolar depression.

5354. Lanatosides. Family of four glycosides, A, B, C, D, isolated from various species of *Digitalis* including *D. lanata* Ehrh., *Scrophulariaceae*: Stoll, Kreis, *Helv. Chim. Acta* 16, 1049 (1933); Ligeu, *Pharmazie* 12, 433 (1957); 14, 162 (1959); Angliker *et al.*, *Ann.* 607, 131 (1957); *D. lutea* L., *Scrophulariaceae*: Cole, Gisvold, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* 47, 654 (1958). Structure: Tschesche *et al.*, *Ber.* 92, 2258 (1959); Uskert, *Ann.* 638, 199 (1960); Kuhn *et al.*, *Helv. Chim. Acta* 45, 881 (1962). Absorption spectrum: Bell, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* 49, 277 (1960). Cardioactivity of lanatoside C: K.-O. Haustein, *Pharmacology* 11, 117 (1974). Mitogenicity: L. L. G. Hammarström, C. I. E. Smith, *J. Immunol.* 120, 694 (1978). HPLC determ: V. Y. Davydov *et al.*, *J. Chromatogr.* 248, 49 (1982); of lanatoside C: F. Orosz *et al.*, *Anal. Biochem.* 156, 171 (1986).



Lanatoside A R = digitoxigenin
Lanatoside B R = gitoxigenin
Lanatoside C R = digoxigenin
Lanatoside D R = digitanigenin

Lanatoside A. [17575-20-1] (3β,5β)-3-[(O-β-D-Glucopyranosyl-(1→4)-O-3-O-acetyl-2,6-dideoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl-(1→4)-O-2,6-dideoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-dideoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-hydroxycard-20(22)-enolide; digitanide A; Adigal. $C_{49}H_{76}O_{19}$; mol wt 969.12. Long, flat prisms from methanol, dec 245-248°. $[\alpha]_D^{20} + 31.6^\circ$ (0.48 g in 25 ml 95% alc); $[\alpha]_D^{20} + 23.2^\circ$ (0.95 g in 25 ml dioxane). Soluble in 20

parts methanol, 40 parts alcohol, 225 parts chloroform, 16,000 parts water.

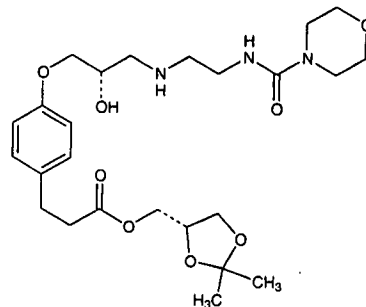
Lanatoside B. [17575-21-2] (3β,5β,16β)-3-[(O-β-D-Glucopyranosyl-(1→4)-O-3-O-acetyl-2,6-dideoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl-(1→4)-O-2,6-dideoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14,16-dihydroxycard-20(22)-enolide; digitanide B. $C_{49}H_{76}O_{20}$; mol wt 985.12. Long, flat prisms from alcohol, dec 245-248° after drying in high vacuum at 150°. $[\alpha]_D^{20} + 36.7^\circ$ (0.47 g in 25 ml 95% alc); $[\alpha]_D^{20} + 31.8^\circ$ (0.25 g in 14.1 ml dioxane). Soluble in 20 parts methanol, 40 parts alcohol, 550 parts chloroform. Nearly insol in water.

Lanatoside C. [17575-22-3] (3β,5β,12β)-3-[(O-β-D-Glucopyranosyl-(1→4)-O-3-O-acetyl-2,6-dideoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl-(1→4)-O-2,6-dideoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl)oxy]-12,14-dihydroxycard-20(22)-enolide; digitanide C; Allocor; Cedilanid; Ceglunat; Celadigal; Cetosanol; Lanimerck. $C_{49}H_{76}O_{20}$; mol wt 985.12. Long, flat prisms from alcohol, dec 248-250°, after drying in vacuum at 150°. $[\alpha]_D^{20} + 33.4$ to $+33.7^\circ$ (200 mg dry weight in 10 ml alcohol). One gram dissolves in 20,000 ml methanol, in 2000 ml chloroform. Freely sol in pyridine, dioxane. Practically insol in ether, petr ether.

Lanatoside D. [11030-31-2] (3β,5β,12β,16β)-3-[(O-β-D-Glucopyranosyl-(1→4)-O-3-O-acetyl-2,6-dideoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl-(1→4)-O-2,6-dideoxy-β-D-ribo-hexopyranosyl)oxy]-12,14,16-trihydroxycard-20(22)-enolide; digitanide D. $C_{49}H_{76}O_{21}$; mol wt 1001.12. Needles from methanol and water, dec 242-250°. $[\alpha]_D^{20} + 40.5^\circ$ (c = 5.95 in methanol). uv max: 220 nm (log ε 4.16).

THERAP CAT: Cardiotonic.

5355. Landiolol. [133242-30-5] 4-[(2S)-2-Hydroxy-3-[[2-[(4-morpholinylcarbonyl)amino]ethyl]amino]propoxy]benzenepropanoic acid [(4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl ester; (-)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4S-ylmethyl 3-[4-[3-[2-(morpholinocarbonylamino)ethylamino]-2S-hydroxypropoxy]phenyl]propanoate. $C_{25}H_{39}N_3O_8$; mol wt 509.59. C 58.92%, H 7.71%, N 8.25%, O 25.12%. Cardiospecific β-adrenergic blocker. Prepn: S. Iguchi *et al.*, EP 397031; US 5013734 (1990, 1991 both to Ono Pharm.); *idem et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 40, 462 (1992). Electrophysiology: A. Sugiyama *et al.*, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 34, 70 (1999). Clinical pharmacology: A. Kitamura *et al.*, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 51, 467 (1997). Clinical pharmacokinetics in patients with cardiac tachyarrhythmias: H. Atarashi *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.* 68, 143 (2000).



Hydrochloride. [144481-98-1] ONO-1101; Onoact. $C_{25}H_{39}N_3O_8 \cdot HCl$; mol wt 546.05. mp 125.4°. LD₅₀ in mice (mg/kg): 290 i.v. (Iguchi).

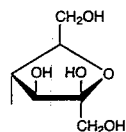
THERAP CAT: Antiarrhythmic.

5356. Lankamycin. [30042-37-6] Kujimycin B. $C_{42}H_{72}O_{16}$; mol wt 833.01. C 60.56%, H 8.71%, O 30.73%. Macrolide antibiotic produced by *Streptomyces violaceoniger* from soil of Ceylon. Isolation: Gaumann *et al.*, *Helv. Chim. Acta* 43, 601 (1960). Yields on hydrolysis an aglucone, monoacetylankolid, $C_{26}H_{48}O_{10}$, and two sugar-like substances, lankavose (D-chalcose, q.v.) and acetylarcnose: Keller-Schierlein, Roncari, *ibid.* 45, 138 (1962). Structure: *idem et al.*, *ibid.* 47, 78 (1964); Egan, Martin, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 4129 (1970). Stereochemistry: Muntwyler, Keller-Schierlein, *Helv. Chim. Acta* 55, 460 (1972). Identity with kujimycin B: Omura *et al.*, *J. Antibiot.* 22, 629 (1969).

: 218°, mp 228-233°. [α]_D +49° (3.44 in pyridine). uv max: 257 nm. Soluble in ethanol, methanol, ethyl acetate, chloroform.

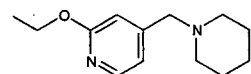
rate. Intybin; lactucopicrin. Schmitt, *Bor. Arch.* **40**, 516 (1967). Structure: Michl, Högenauer, *Monatsh.* **100**, 148-151° (1969).

2] 4-O- β -D-Galactopyranosyl-D-fructofuranose; 4-O- β -D-galactosido-D-fructose; Cephulac; Lactulose; Laevilac; Nor-C 42.11%, H 6.48%, O 51.41%. Composed of galactose and fructose. S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 673 (1967); K. B. Res. **82**, 393 (1980). Clinical bacteria and selected metabolic *lin. Nutr.* **58**, 462 (2004).



om methanol, mp 168-171°. Soluble in water. Shows mutarotation. [α]_D -51.5°. Soluble in water at 90°: >86%. Acid hydroly-

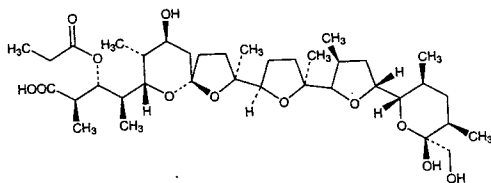
-08-7] 2-[(2-Furanyl)methyl]-2-pyridinyl]oxy]-2-pyridinyl]-N-[(Z)-4-[[4-(piperidin-2-yl)oxy]acetyl]amino]-3-(4-hydroxyphenyl)-1-oxopropyl]-4-piperidinyl]oxy]acetic acid; Ro-44-9883. C₂₄H₂₈N₄O₆; mol wt 468.50. C 61.53%, H 6.02%, N 11.96%, O 20.49%. Specific nonpeptide platelet fibrinogen receptor (GPIIb/IIIa) antagonist. Prep: L. Alig et al., *EP 505868*; *idem*, *US 5378712* (1992, 1995 both to Hoffmann-La Roche); L. Alig et al., *J. Med. Chem.* **35**, 4393 (1992). Pharmacology: J.-P. Carteaux et al., *Thromb. Haemostasis* **70**, 817 (1993); Y. Takiguchi et al., *ibid.* **73**, 683 (1995).



als from benzene-hexane, mp 168-171°. Soluble in DMF, glacial acetic acid in dehydrated ethanol; very soluble in water.

74-0] 16-Deethyl-3-O-demethylnonensin. C₃₇H₆₂O₁₂; mol wt 724.76. Polyether ionophore nonensin, q.v. Isolated from *Streptomyces*. F. Kitame et al., *J. Antibiot.* **35**, 1527 (1982). U. Gräfe et al., *J. Basic Pharm.* **11**, 603 (1991). Effect on cattle, 1991 *Animal Science Research*.

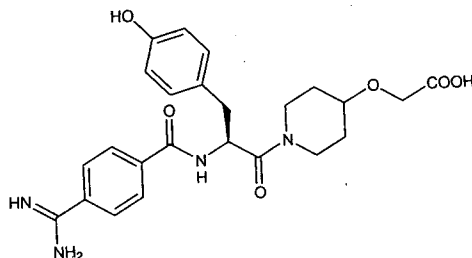
Report (Agricultural Experiment Station, Oklahoma State University, Stillwater, OK, 1991) 241; M. L. Galyean et al., *J. Anim. Sci.* **70**, 2950 (1992).



Colorless prisms from chloroform-ethyl acetate. mp 151-153°. [α]_D +51.3° (c=0.2 in CHCl₃). Sol in CHCl₃, acetone, alcohols. Insol in water, n-hexane. LD₅₀ in mice (mg/kg): 5 i.p.; 1 i.v.; 2.5 s.c. (Kitame).

Propionate potassium. [84799-02-0] RS-11988; Cattyest. C₄₀H₆₅KO₁₃; mol wt 793.03. mp 190-192°. THERAP CAT (VET): Growth promotant.

5349. Lamifiban. [144412-49-7] (S)-[[1-[2-[[4-(Aminoiminomethyl)benzoyl]amino]-3-(4-hydroxyphenyl)-1-oxopropyl]-4-piperidinyl]oxy]acetic acid; [[1-[N-(p-amidinobenzoyl)-L-tyrosyl]-piperidinyl]oxy]acetic acid; Ro-44-9883. C₂₄H₂₈N₄O₆; mol wt 468.50. C 61.53%, H 6.02%, N 11.96%, O 20.49%. Specific nonpeptide platelet fibrinogen receptor (GPIIb/IIIa) antagonist. Prep: L. Alig et al., *EP 505868*; *idem*, *US 5378712* (1992, 1995 both to Hoffmann-La Roche); L. Alig et al., *J. Med. Chem.* **35**, 4393 (1992). Pharmacology: J.-P. Carteaux et al., *Thromb. Haemostasis* **70**, 817 (1993); Y. Takiguchi et al., *ibid.* **73**, 683 (1995).



Crystals (zwitterionic form) from water, mp above 200° (dec). [α]_D +29.8° (c=0.86 in 1N HCl). **Trifluoroacetate salt.** [144412-50-0] C₂₄H₂₈N₄O₆·C₂H₃F₃O₂. mp 125-130° (dec). LD₅₀ i.v. in mice: 250 mg/kg (Alig, 1995). THERAP CAT: Antithrombotic.

5350. Laminaran. [9008-22-4] Laminarin. A polysaccharide found in brown seaweed and occurring principally in the *Laminaria* spp. Linear polymer composed of β -(1→3)-linked glucose residues; may contain small amounts of β -(1→6) linkages as interresidue linkages or as branch points and 2-3% D-mannitol as end groups. Two forms of laminaran are recognized; they are referred to as soluble and insoluble laminaran: Percival, Ross, *J. Chem. Soc.* **1951**, 720. Structure: Peat et al., *ibid.* **1958**, 724, 729; *Chem. Soc.* **1962**, 984; Annan et al., *J. Chem. Soc.* **1965**, 885; Maeda, et al., *ibid.* **1962**, 984; Annan et al., *J. Chem. Soc.* **1965**, 885; Maeda, Nisizawa, *Carbohydr. Res.* **7**, 97 (1968). Structure of soluble laminaran from *Eisenia bicyclis*: T. Usui et al., *Agric. Biol. Chem.* **43**, 603 (1979). NMR studies of laminaran: D. Gagnaire, *Org. Magn. Reson.* **11**, 344 (1978); H. Friebohn et al., *ibid.* **12**, 216 (1979). Review: W. A. P. Black, E. T. Dewar in *Industrial Gums*, R. L. Whistler, Ed. (Academic Press, New York, 2nd ed., 1973) pp 137-145.

Water-insoluble laminaran. Isolated from *L. cloustoni* Edmondst., *Laminariaceae*, is pptd spontaneously from the aq acid extract of the plant. Has lower degree of branching than the sol form. Typical analysis of the dry material: 92.5% polyglucose, 0.4% non-volatile matter; [α]_D -13.4° (c=0.9). Amorphous triacetate, (C₁₂H₁₆O₈)_n, [α]_D -63.5° (c=0.4 in chloroform).

Soluble form. Isolated from *L. digitata*, is separated from the acidified extract only after addition of a precipitant such as ethanol. Typical analysis (on dry basis): 91.2% polyglucose, 1.0% non-volatile matter; [α]_D -11.9° (c=2.1).

Sulfate. Laminaran hydrogen sulfate. Laminaran can be sulfated to varying degrees. Highly sulfated products have anticoagulant properties comparable to heparin, while laminarans with few sulfate groups are antilipemic only: Besterman, Evans, *Br. Med. J.* **I**, 310 (1957).

5351. Laminin. Abundant structural component of the basal lamina; critical to the stability of the extracellular matrix and to the adhesion of cells to the basement membrane. Family of heterotrimeric glycoproteins composed of a heavy chain, designated α (also known as A) and 2 light chains, designated β (B1) and γ (B2), which are linked by disulfide bonds to form an asymmetrical cross-shaped structure. Eight genetically distinct laminin subunits have been identified: α 1, α 2, α 3, β 1, β 2, β 3, γ 1, and γ 2. Seven different assembly forms (laminins-1 to -7) are known and appear to be tissue specific and developmentally regulated. Exhibits diverse biological activities. Influences adhesion, growth, morphology and differentiation of a variety of cells via specific receptors including several of the integrin type. Isolated from murine Engelbreth-Holm-Swarm (EHS) tumor: R. Timpl et al., *J. Biol. Chem.* **254**, 9933 (1979). Review of biological activities: H. K. Kleinman et al., *J. Cell. Biochem.* **27**, 317-325 (1985); of role in neural development: V. Nurcombe, *Pharmacol. Ther.* **56**, 247 (1992). Tissue distribution: E. Engvall et al., *Cell Regul.* **1**, 731 (1990). Review of laminin binding proteins and receptors: R. P. Mecham, *Annu. Rev. Cell Biol.* **7**, 71-91 (1991); and role in metastasis: V. Castronovo, *Invasion Metastasis* **13**, 1-30 (1993). Structure and function of laminin isoforms: E. Engvall, *Kidney Int.* **43**, 2-6 (1993); K. Tryggvason, *Curr. Opin. Cell Biol.* **5**, 877-882 (1993). Nomenclature: R. E. Burgeson et al., *Matrix Biol.* **14**, 209 (1994). Review of structure: R. Timpl, J. C. Brown, *ibid.* 275-281.

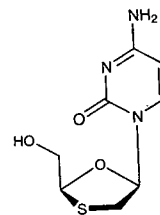
Laminin-1. EHS-laminin. Prototype laminin produced by murine EHS tumor. Contains α 1 (also known as A or Ae), β 1 (B1, B1e) and γ 1 (B2, B2e) subunits.

Laminin-2. Merosin; laminin M. Variant found in striated muscle, placental trophoblast and Schwann cell basement membranes. Contains α 2 (also known as M or Am), β 1 and γ 1 subunits. Identification: I. Leivo, E. Engvall, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **85**, 1544 (1988); K. Ehrig et al., *ibid.* **87**, 3264 (1990).

Laminin-3. S-laminin; synaptic laminin. Contains α 1, β 2 (also known as s or B1s), and γ 1 chains. Identification in neuromuscular junction: D. D. Hunter et al., *Nature* **338**, 229 (1989).

Laminin-5. Kallinin; nicein. Contains α 3, β 3, and γ 2 subunits. Isolated from human keratinocytes: P. Rousselle et al., *J. Cell Biol.* **114**, 567 (1991). Review of role in progression of cancer: J. Lohi, *Int. J. Cancer* **94**, 763-767 (2001).

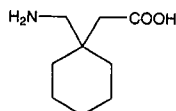
5352. Lamivudine. [134678-17-4] (2R-cis)-4-Amino-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-2-(1H)-pyrimidinone; (-)-2'-deoxy-3'-thiacytidine; (-)-1-[(2R,5S)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cystosine; 3'-thia-2',3'-dideoxycytidine; 3TC; (-)-oxathiolan-5-yl]cystosine; Zeffix. C₈H₁₁N₃O₃S; mol wt 229.26. C 41.91%, H 4.84%, N 18.33%, O 20.94%, S 13.99%. Reverse transcriptase inhibitor. Prep: J. A. V. Coates et al., *WO 9117159 C.A.* **117**, 111989 (1991). Synthesis of enantiomers: J. W. Beach et al., *J. Org. Chem.* **57**, 2217 (1992); of (-)-enantiomer: D. C. Humber et al., *Tetrahedron Lett.* **33**, 4625 (1992). HPLC determin in urine: D. M. Morris, K. Selinger, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **12**, 255 (1994). Clinical trial in hepatitis B: F. Nevens et al., *Gastroenterology* **113**, 1258 (1997). Review of pharmacology and clinical efficacy in HIV infection: C. M. Perry, D. Faulds, *Drugs* **53**, 657-680 (1997).



Consult the Name Index before using this section.

G

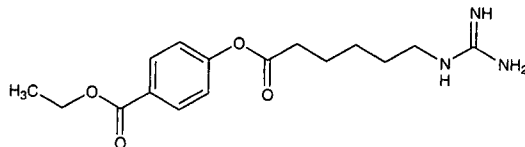
4319. Gabapentin. [60142-96-3] 1-(Aminomethyl)cyclohexanecarboxylic acid; CI-945; G6-3450; GOE-3450; Neurontin. $C_9H_{17}NO_2$; mol wt 171.24. C 63.13%, H 10.01%, N 8.18%, O 18.69%. Calcium channel ligand structurally related to γ -aminobutyric acid (GABA), *q.v.*, designed to cross the blood brain barrier. Prepn: G. Satzinger *et al.*, *DE 2460891* (1976 to Gödecke); *idem*, *US 4024175* (1977 to Warner-Lambert). Pharmacokinetics and metabolism: K.-O. Vollmer *et al.*, *Arzneim.-Forsch.* **36**, 830 (1986). Clinical pharmacology: B. Saletu *et al.*, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* **24**, 362 (1986). GC determin in biological fluids: W. D. Hooper *et al.*, *J. Chromatogr.* **529**, 167 (1990). Clinical trial in treatment of pain in diabetic neuropathy: M. Backonja *et al.*, *J. Am. Med. Assoc.* **280**, 1831 (1998); in treatment of postherpetic neuralgia: M. Rowbotham *et al.*, *ibid.* **1837**. Review of pharmacology and clinical trials in epilepsy: B. Schmidt in *Antiepileptic Drugs*, R. H. Levy *et al.*, Eds. (Raven Press, New York, 3rd ed., 1989) pp 925-935; K. L. Goa, E. M. Sorkin, *Drugs* **46**, 409-427 (1993); of pharmacology and use in pain management: M. A. Rose, P. C. A. Kam, *Anaesthesia* **57**, 451-462 (2002); of interactions with voltage-gated calcium channels: K. G. Sutton, T. P. Snutch, *Drug Dev. Res.* **54**, 167-172 (2002).



Crystals from ethanol/ether, mp 162-166° (Satzinger); also reported as mp 165-167° (Schmidt). pK_{a1} (25°) 3.68; pK_{a2} 10.70. Isoelectric point 7.14. Partition coefficient (octanol/buffer): 0.075 (pH 7.4). Solubility in water at pH 7.4 exceeds 10%.

THERAP CAT: Anticonvulsant; analgesic.

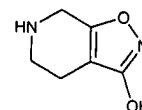
4320. Gabexate. [39492-01-8] 4-[[6-[(Aminoiminomethyl)amino]-1-oxohexyl]oxy]benzoic acid ethyl ester; *p*-hydroxybenzoic acid ethyl ester 6-guanidinohexanoate; *p*-carboxyphenyl ϵ -guanidinocaproate. $C_{16}H_{23}N_3O_4$; mol wt 321.37. C 59.80%, H 7.21%, N 13.08%, O 19.91%. Non-peptide proteolytic enzyme inhibitor which also inhibits the hydrolytic effects of thrombin, plasmin, and kallikrein, trypsin but not chymotrypsin; *cf.* aprotinin. Prepn as the *p*-toluenesulfonate salt: S. Fujii, T. Watanabe, *DE 2050484*; *idem*, *US 3751447* (1971, 1973 both to Ono). Enzyme inhibition: M. Muramatsu, S. Fujii, *Biochim. Biophys. Acta* **268**, 221 (1972); S. Tamura *et al.*, *ibid.* **484**, 417 (1977). Pharmacology: T. Okegata *et al.*, *Nippon Yakurigaku Zasshi* **71**, 71 (1975), *C.A.* **84**, 218m (1976). Metabolism: M. Sugiyama *et al.*, *Oyo Yakuri* **9**, 733 (1975), *C.A.* **83**, 188145s (1975). Metabolism of inhibitory effect on platelet aggregation: G. Kosaki *et al.*, *Thromb. Res.* **20**, 587 (1980). Beneficial action in traumatic shock: A. M. Lefer *et al.*, *IRCS Med. Sci. Libr. Compend.* **8**, 278 (1980); in exptl acute pancreatitis: J. R. Wisner *et al.*, *Pancreas* **2**, 181 (1987). Comparative clinical study in acute pancreatitis: N. Tanaka *et al.*, *Adv. Exp. Med. Biol.* **120**, 367 (1979). Teratology and toxicity study: T. Fujita *et al.*, *Oyo Yakuri* **9**, 743 (1975), *C.A.* **83**, 188322x (1975).



Methanesulfonate. [56974-61-9] Gabexate mesylate; FOY; Megacert. $C_{16}H_{23}N_3O_4 \cdot CH_3SO_3H$; mol wt 417.48. White crystals. Sol in water, ethanol, chloroform. Slightly sol in acetone. Practically insol in ether. pH of soln (1:100): 4.0-5.0. LD_{50} in mice (mg/kg): 8000 orally; 4700 s.c.; 25 i.v. (Fujita).

THERAP CAT: Enzyme inhibitor (proteinase).

4321. Gaboxadol. [64603-91-4] 4,5,6,7-Tetrahydroisoxazolo[5,4-*c*]pyridin-3(2*H*)-one; 4,5,6,7-tetrahydroisoxazolo[5,4-*c*]pyridin-3-ol; THIP; Lu-02-030; MK-0928. $C_6H_8N_2O_2$; mol wt 140.14. C 51.42%, H 5.75%, N 19.99%, O 22.83%. Selective extrasynaptic GABA agonist (SEGA); structural analog of muscimol, *q.v.* Prepn: P. Krogsgaard-Larsen, *Acta Chem. Scand. B* **31**, 584 (1977); *idem*, *EP 167*; *idem*, *US 4278676* (1979, 1981 both to H. Lundbeck & Co.). GABA agonist effects: *idem et al.*, *Nature* **268**, 53 (1977). 3H -THIP binding study: E. Falch, P. Krogsgaard-Larsen, *J. Neurochem.* **38**, 1123 (1982). HPLC determin: S. M. Madsen, *J. Chromatogr.* **238**, 509 (1982). Pharmacokinetics: *idem et al.*, *Acta Pharmacol. Toxicol.* **53**, 353 (1983). Pharmacodynamics and potential therapeutic uses: A. V. Christensen *et al.*, *Pharm. Weekbl. Sci. Ed.* **4**, 145 (1982). Clinical effects on nocturnal sleep and hormone secretion: M. Lancel *et al.*, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **281**, E130 (2001); on night sleep and cognitive performance: S. Mathias *et al.*, *Neuropsychopharmacology* **30**, 833 (2005). Review of clinical development: R. Huckle, *Curr. Opin. Invest. Drugs* **5**, 766-773 (2004).



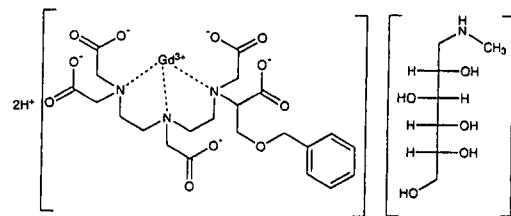
Colorless cryst, mp 242-244° (dec). uv max (methanol): 212 nm ($\log \epsilon$ 3.64). pK_a (water, 25°): 4.44 ± 0.03 ; 8.48 ± 0.04 .

Hydrobromide. [65202-63-3] $C_6H_8N_2O_2 \cdot HBr$. Faintly reddish cryst from methanol-ether, mp 162-163° (dec). LD_{50} in mice (mg/kg): 80 i.v., 145 i.p.; >320 orally (U.S. patent).

Hydrochloride. [85118-33-8] $C_6H_8N_2O_2 \cdot HCl$; mol wt 176.60. USE: As a molecular probe to study GABA receptors.

THERAP CAT: Sedative, hypnotic.

4322. Gadobenate Dimeglumine. [127000-20-8] 1-Deoxy-1-[(methylamino)-D-glucitol [4-(carboxy- κO)-5,8,11-tris[(carboxy- κO)methyl]-1-phenyl-2-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-oato(5-)- $\kappa N^5, \kappa N^8, \kappa N^{11}, \kappa O^{13}$]gadolinium(2-)](2:1); gadolinium benzyloxypropionictetraacetate dimeglumine; Gd-BOPTA/Dimeg; B-190367/ MultiHance. $C_{36}H_{62}GdN_5O_{21}$; mol wt 1058.15. C 40.86%, H 5.91%, Gd 14.86%, N 6.62%, O 31.75%. Intravascular paramagnetic MRI contrast agent. Prepn: E. Felder *et al.*, *EP 230893*; *idem*, *US 4916246* (1987, 1990 both to Bracco); F. Unger *et al.*, *Inorg. Chem.* **34**, 633 (1995). HPLC determin in biological samples: T. Arbughi *et al.*, *J. Chromatogr. B* **713**, 415 (1998). Physicochemical properties: C. de Haen *et al.*, *J. Comput. Assist. Tomogr.* **23**, Suppl. 1, S161 (1999). Pharmacology: P. Tirone *et al.*, *ibid.* **S195**. Pharmacokinetics: V. Lorusso *et al.*, *ibid.* **S181**. Toxicology: A. Morisetti *et al.*, *ibid.* **S207**. Clinical study in MRI of liver lesions: J. Pterse *et al.*, *Radiology* **215**, 727 (2000). Review of clinical studies: B. Hamm *et al.*, *J. Comput. Assist. Tomogr.* **23**, Suppl. 1, S53-S60 (1999).

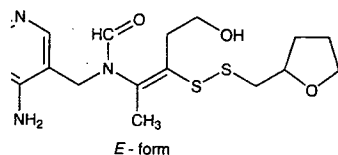


Hygroscopic powder. mp 124°. Freely sol in water, sol in methanol. Practically insol in *n*-butanol, *n*-octanol, chloroform. Abs max 257.8 nm (ϵ 203). $[\alpha]_D^{20} -26.9^\circ$ ($c = 1.45$ in water). Prepd as 0.5*M* soln, osmolality (37°) 1.97 mol/kg. d^{20}_4 1.22. Viscosity (mPa.s): 9.2 (20°), 5.3 (37°). LD_{50} i.v. in mice (mmol/kg): 5.7 (at 1 mL/min), 7.9 (at 0.2 mL/min); LD_{50} i.v. in rats (mmol/kg): 6.6 (at 6 mL/min), 9.2 (at 1 mL/min) (Morisetti).

THERAP CAT: Diagnostic aid (MRI contrast agent).

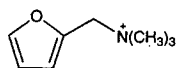
4323. Gadobutrol. [138071-82-6] [10-[2,3-Dihydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetato(3-)- $N^1, N^4, N^7, N^{10}, O^1, O^4, O^7$]gadolinium; Gd-DO3A-bu-

tion of tetrahydrofurfuryl mercaptan moiety; *J.* (1973). Crystal structure: W. Shin, Y. C. Kim, *n. Soc.* 7, 331 (1986).



ns from ethyl acetate, mp 132° (dec). d 1.29, water; sol in organic solvents, dil mineral acids. g): 2200 orally; 540 i.p. (Yurugi, Fushimi). itamin (enzyme cofactor).

ethonium. [7618-86-2] *N,N,N*-Trimethyl-2-furam; furfuryltrimethylammonium; trimethyl-*n*; furtrimethonium; Furmethide. $[C_8H_{14}NO]^+$. benhauer, US 2185220 (1938 to SK & F); Weil-*J. Am. Chem. Soc.* 67, 415 (1945); Khromov-*en. Chem. USSR* 24, 2021 (1954).



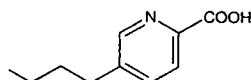
4-0] Furamon; Furanol. $C_8H_{14}INO$; mol wt 116-117° (Weil-also reported as mp 118-120° (Khromov-Bor-ater, alcohol. Practically insol in benzene. pH 5.0.

te. Benzamon. $C_{14}H_{19}NO_4S$; mol wt 297.37. nol + butyl acetate, mp 134-135° (Kromov-Bor-ater, alcohol.

ate. Fisostina. $C_{15}H_{21}NO_4S$; mol wt 311.40. iolinergic. Iodide as parasympathomimetic.

ingine. [1393-87-9] S-314; Biofusil; Fusa-cabitol. Antibiotic used as an aerosol for local n from *Fusarium* species: Couchoud, FR 2.A. 54, 20074b (1960); Servier, BE 612474 320b (1962); *idem*, GB 1018626 (1966 to Bio-585b (1966). Bacteriological activity: D. Ha-5, 61 (1977); *idem*, *Vie Med.* 61, 507 (1980). 29°. Stable up to 180°. Practically insol in ls and fats. tibacterial.

ic Acid. [536-69-6] 5-Butyl-2-pyridine-*i*-butylpicolinic acid. $C_{10}H_{13}NO_2$; mol wt 171.1, H 7.31%, N 7.82%, O 17.85%. Antibiotic isolated from the fungus *Fusarium heterospora* *et al.*, *J. Agric. Chem. Soc. Jpn.* 10, 1059 other *Fusarium* species and from *Gibberella* *sis*: Plattner *et al.*, *Helv. Chim. Acta* 37, 1379 degger, Nikles, *ibid.* 39, 505 (1956); 40, 2428 dam, *Ber.* 93, 1848 (1960); Umezawa, Nagatsu, to Microbiochem. Res. Found.); R. Tschesche, 3502 (1978). Dopamine β -hydroxylase inhib-*is* activity: Suda *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 17, su *et al.*, *Biochem. Pharmacol.* 19, 35 (1970). i *et al.*, *Arzneim.-Forsch.* 25, 55 (1975).



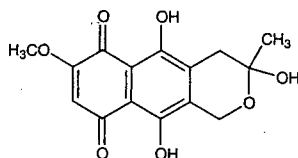
, mp 96-98°. LD₅₀ orally in mice: 230 mg/kg

sh-violet crystals from water, mp 258-259°.

bin. [1702-77-8] 3,4-Dihydro-3,6,9-trihy-methyl-1*H*-naphtho[2,3-*c*]pyran-5,10-dione; iroxymethyl)-6-methoxy-3-(2-oxopropyl)-1,4-

tion.

naphthalenedione; 3-acetyl-5,8-dihydroxy-2-(hydroxymethyl)-6-methoxy-1,4-naphthoquinone; oxyjavanicin. $C_{15}H_{14}O_7$; mol wt 306.27. C 58.82%, H 4.61%, O 36.57%. Isoln from *Fusarium solani*: Ruelius, Gauhe, *Ann.* 569, 38 (1950). Structure: Hardeg-*ger et al.*, *Helv. Chim. Acta* 47, 2027 (1964). Efficient total syn-thesis: Y. Tanoue *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 60, 2927 (1987).



Red prisms from benzene, dec 218°. Absorption max (ether): 535, 499 nm. Sol in glacial acetic acid, tetrahydrofuran, acetone, dioxane, pyridine; slightly sol in cold chloroform, cold alcohol, ether. Practically insol in carbon disulfide, cyclohexane, cold ben-*zene*. Dissolves in dil NaOH with a violet color. Practically insol in bicarbonate soln.

4316. Fusel Oil. [8013-75-0] Fusel alcohols. Mixture of higher alcohols formed as a by-product of carbohydrate fermentation in the production of ethyl alcohol. Flavor constituent of beer, wines and distilled spirits. Varies widely in composition, depending on the fermentation raw material used, but contains chiefly isopentyl alcohol and 2-methyl-1-butanol as well as isobutyl alcohol (20%), *n*-propyl alcohol (3-5%), and small amounts of other alcohols, esters and aldehydes. Composition of grape brandy fusel oil: A. D. Webb *et al.*, *Anal. Chem.* 24, 1944 (1952). HPLC determ of constituents: M. E. Neale, *J. Chromatogr.* 447, 443 (1988). Review: A. G. Patil *et al.*, *Int. Sugar J.* 104, 51-58 (2002).

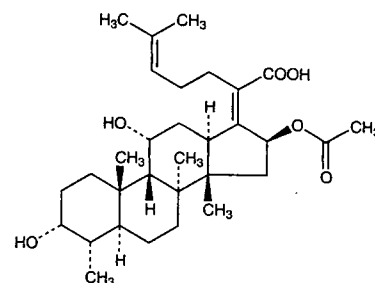
Refined fusel oil is a colorless to pale yellow liquid with wine or whiskey-like odor. bp 128-130°. n_D^{20} 1.405-1.410. d_4^{25} 0.807-0.813. Rotation: -0.5° to -2.0° . Sol in propylene glycol, vegetable oils, in 3 parts 70% ethanol. Insol in water.

USE: Flavoring agent, solvent, source of amyl alcohols.

4317. Fusidic Acid. [6990-06-3] (3 α ,4 α ,8 α ,9 β ,11 α ,13 α -,14 β ,16 β ,17*Z*)-16-(Acetyloxy)-3,11-dihydroxy-29-nordammara-17(20),24-dien-21-oic acid; 3 α ,11 α ,16 β -trihydroxy-29-nor-8 α ,9 β -,13 α ,14 β -dammara-17(20),24-dien-21-oic acid 16-acetate; 3 α ,11 α -,16 β -trihydroxy-4 α ,8,14-trimethyl-18-nor-5 α ,8 α ,9 β ,13 α ,14 β -cholesta-17(20),24-dien-21-oic acid 16-acetate; 3,11,16-trihydroxy-4,8-,10,14-tetramethyl-17-(1'-carboxyisoohept-4'-enylidene)cyclopentanoperhydrophenanthrene 16-acetate; ramycin; Fucithalamic. $C_{31}H_{48}O_6$; mol wt 516.71. C 72.06%, H 9.36%, O 18.58%. Antibiotic isolated from the fermentation broth of *Fusidium coccineum*; structurally similar to cephalosporin P₁, *q.v.* Inhibits bacterial protein synthesis by interference with elongation factor G. Isoln and structure: W. O. Godfredsen *et al.*, *Nature* 193, 987 (1962); *Lancet* I, 928 (1962); W. O. Godfredsen, S. Vangedal, *Tetrahedron* 18, 1029 (1962). Identity with ramycin: H. Vanderhaeghe *et al.*, *Nature* 205, 710 (1965). Structure: D. Arigoni *et al.*, *Experientia* 19, 521 (1963). Stereochemistry: W. O. Godfredsen *et al.*, *Tetrahedron* 21, 3505 (1965). Synthetic studies: W. G. Dauben *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 8593 (1972); R. E. Ireland, U. Hengartner, *ibid.* 3652; M. Tanabe *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 1977, 1481. Total synthesis: W. G. Dauben *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 104, 303 (1982). Review of structure-activity relationships: W. von Daehne *et al.*, *Adv. Appl. Microbiol.* 25, 95-146 (1979). Series of articles on

Fustin

pharmacology and clinical experience: *Int. J. Antimicrob Suppl.* 2, S1-S93 (1999). Review of use in *Staphylococcus* infections: D. Dobie, J. Gray, *Arch. Dis. Child.* 89, 74-77 (1999).



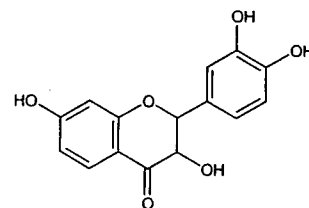
Crystals from ether or benzene, mp 192-193°. $[\alpha]_D^{20}$ -9 (roform). uv max: 204 nm (ϵ 9900). pK: 5.35 in water. alc, acetone, chloroform, pyridine, dioxane; sparingly sol in ether, hexane. LD₅₀ in mice (g/kg): 1.2 s.c.; 1.5 orally (Gosen).

Sodium salt. [751-94-0] Sodium fusidate; ZN-6; Fucidine. $C_{31}H_{47}NaO_6$; mol wt 538.69. Crystals, sol in water in mice (g/kg): 0.2 i.v. (Godfredsen, *Nature* 1962).

THERAP CAT: Antibacterial.

THERAP CAT (VET): Antibacterial.

4318. Fustin. [20725-03-5] (2*R*,3*R*)-rel-2-(3,4-Dihydro-phenyl)-2,3-dihydro-3,7-dihydroxy-4*H*-1-benzopyran-4-one 4',7-tetrahydroxyflavanone; dihydrofisetin. $C_{15}H_{12}O_6$; 288.25. C 62.50%, H 4.20%, O 33.30%. From wood of *Cotinus* L. (Venice sumac) and *R. succedanea* L., *Anacard. Schmid, Ber.* 19, 1734 (1886); from *Gleditsia triacanthos* L. *minosae*: Chadenson *et al.*, *Compt. Rend.* 249, 1362 (1939). Structure: Oyamada, *Ann.* 538, 44 (1939). *biochem. Weinges, Ann.* 627, 229 (1959); Roux, Paulus, *biochem.* 315 (1960); Gaffield, *Tetrahedron* 26, 4093 (1970).



($\pm$)-Form. Crystals, mp 226-228°. $[\alpha]_D^{21}$ -2.4°.

($\pm$)-Form tetraacetate. $C_{23}H_{20}O_{10}$. Crystals from met mp 147-148°.

(-)-Form. Crystals, mp 216-218°. $[\alpha]_D^{25}$ -26° (c = 2 acetone, water).

(-)-Form tetraacetate. Crystals, mp 117-118°. $[\alpha]_D^{23}$ - (c = 0.8 in tetrachloroethane).

(+)-Form. Needles from water, mp 228-229°. $[\alpha]_D^{23}$ +28.09 in 1:1 acetone, water).

(+)-Form tetraacetate. Crystals from ethanol, mp 116° $[\alpha]_D^{25}$ +24.4° (c = 1.3 in tetrachloroethane).

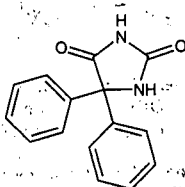
Crystals from dil methanol, mp 82-85°. uv max (95% ethanol): 243, 303 nm (log ϵ 4.24, 3.63). pKa 5.85.

Hydrochloride. [326-43-2] IN-511; MJ-505; NSC-17777; Cabral. $C_{13}H_{14}N_2O \cdot HCl$; mol wt 250.72. Crystals from ethanol + ether, mp 140-142°. Soluble in water. Aq solns are slightly acid and stable in ampuls.

Methiodide. $C_{13}H_{14}N_2O \cdot CH_3I$. Crystals from ethanol + ether, mp 164-166°.

THERAP CAT: Analgesic.

7322. Phenytoin. [57-41-0] 5,5-Diphenyl-2,4-imidazolidinedione; diphenylhydantoin; Di-Hydan; Dilantin; Hydantin; Hy-dantol; Lehydan; Zentropil. $C_{15}H_{12}N_2O_2$; mol wt 252.27. C 71.42%, H 4.79%, N 11.10%, O 12.68%. Prep'n from benzophenone: H. R. Henze, US 2409754 (1946 to Parke, Davis); of sodium salt from benzil, urea and NaOH: Biltz, *Ber.* 41, 1391 (1908); 44, 411 (1911). Pharmacology: Gillis *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 179, 599 (1971). Toxicity of base: G. Stille, I. Brunckow, *Arzneim.-Forsch.* 4, 723 (1954); of sodium salt: G. B. Fink, E. A. Swinyard, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 127, 318 (1959). Reviews: Damato, *Prog. Cardiovasc. Dis.* 12, 1-15 (1969); Dreifus, Watanabe, *Am. Heart J.* 80, 709-713 (1970). Review of carcinogenicity studies: *IARC Monographs* 13, 201-225 (1977). Comprehensive description: J. Philip *et al.*, *Anal. Profiles Drug Subs.* 13, 417-445 (1984).



Powder, mp 295-298°. Practically insol in water. One gram dissolves in about 60 ml alcohol, about 30 ml acetone. Sol in alkali hydroxides. LD₅₀ in mice (mg/kg): 92 i.v.; 110 s.c. (Stille, Brunckow).

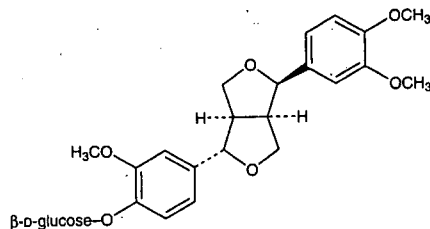
Sodium salt. [630-93-3] Phenytoin soluble; sodium 5,5-diphenyl hydantoinate; Aurantin; Dintoina; Epanutin; Phenhydan; Pyoredol; Tacosal. $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$; mol wt 274.25. White powder; bitter, soapy taste. Somewhat hygroscopic. Easily dissociated even by weak acids (incl CO₂ absorbed on exposure to air) regenerating phenytoin. One gram dissolves in 10.5 ml alc; in ~66 ml water (aq soln turbid unless pH adjusted to >11.7, the pH of a satd soln). Insol in ether, chloroform. LD₅₀ orally in mice: 490 mg/kg (Fink, Swinyard).

Caution: Phenytoin is reasonably anticipated to be a human carcinogen: *Report on Carcinogens, Eleventh Edition* (PB2005-104914, 2004) p III-216.

THERAP CAT: Anticonvulsant; antiepileptic.

THERAP CAT (VET): Anticonvulsant.

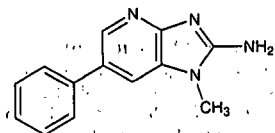
7323. Phillyrin. [487-41-2] [1S-(1 α ,3 α ,4 β ,6 α)]-4-[4-(3,4-dimethoxyphenyl)tetrahydro-1H,3H-furo[3,4-c]furan-1-yl]-2-methoxyphenyl- β -D-glucopyranoside; phillyrin; phillyroside; forsythin. $C_{27}H_{34}O_{11}$; mol wt 534.55. C 60.67%, H 6.41%, O 32.92%. From bark of *Phillyrea latifolia* L., and allied *Oleeaceae*: Campona, *Ann.* 24, 242 (1837); Eijkman, *Rec. Trav. Chim.* 5, 127 (1886); Kramer, *Compt. Rend.* 196, 814 (1933); Sosa, *Bull. Soc. Chim. Biol.* 29, 918 (1947). Structure: Kaku *et al.*, *J. Pharm. Soc. Jpn.* 59, 248 (1939); M. Chiba *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 25, 3435 (1977).



α -Form. Needles from dil alc, mp 154-155°. [α]_D +48.4° (alc. coh.).

β -Form. Needles, mp 184-185°. [α]_D +48.5° (alcohol).

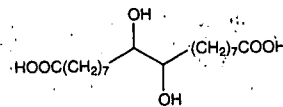
7324. PhIP. [105650-23-5] 1-Methyl-6-phenyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-amine; 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine. $C_{13}H_{12}N_4$; mol wt 224.26. C 69.62%, H 5.39%, N 24.98%. Most abundant of the mutagenic heterocyclic amines found in well-cooked meat and fish. Isolatn from fried ground beef: J. S. Felton *et al.*, *Carcinogenesis* 7, 1081 (1986). Synthesis: M. G. Knize, J. S. Felton, *Heterocycles* 24, 1815 (1986); T. Choshi *et al.*, *J. Org. Chem.* 58, 7952 (1993); F. S. Bayetta *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 44, 7793 (1997). Mutagenicity in Chinese hamster ovary cells: L. H. Thompson *et al.*, *Mutagenesis* 2, 483 (1987). Evaluation of carcinogenic risk: *IARC Monographs* 56, 229-242 (1993). Review of bioavailability, content in foods, metabolism: N. J. Gooderham *et al.*, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 42, 91-98 (1996). Correlation of dietary intake with breast cancer risk: R. Sinha *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.* 92, 1352 (2000).



Gray-white crystals, mp 327-328°. uv max (methanol): 225, 273, 316 nm (log ϵ 4.46, 4.00, 4.46). Sol in methanol, DMSO.

Caution: This substance is reasonably anticipated to be a human carcinogen: *Report on Carcinogens, Eleventh Edition* (PB2005-104914, 2004) p III-135.

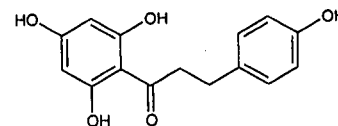
7325. Phloionic Acid. [23843-52-9] (9R,10R)-rel-9,10-Dihydroxyoctadecanedioic acid; floionic acid. $C_{18}H_{34}O_6$; mol wt 346.46. C 62.40%, H 9.89%, O 27.71%. Isoln from cork: Guillemot, Cesaire, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1949, 792; Ribas, Seoane, *An. R. Soc. Esp. Fis. Quim.* 50B, 963 (1954); C.A. 50, 806f (1956); Brown, Rosen, US 2872464 (1959 to Crown Cork). Structure: Duhamel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1965, 399. Synthesis: Ruzicka *et al.*, *Helv. Chim. Acta* 25, 1086 (1942); Gensler, Schleim, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 4846 (1955). Resolution of isomers: Gender, Mahadevan, *ibid.* 78, 169 (1956); Alvarez-Varquez, Ribas-Marques, *An. Quim.* 64, 783 (1968). Synthesis of (+), (-), and (-) forms: McGhie *et al.*, *Chem. Ind. (London)* 1972, 536.



Crystals from ethanol + water, mp 126°.

Dimethyl ester. $C_{20}H_{38}O_6$. Crystals from ethanol, mp 77.5-78°.

7326. Phloretin. [60-82-2] 3-(4-Hydroxyphenyl)-1-(2,4,6-trihydroxyphenyl)-1-propanone; 2',4',6'-trihydroxy-3-(p-hydroxyphenyl)propiophenone; β -(p-hydroxyphenyl)phloropropiophenone; β -(p-hydroxyphenyl)-2,4,6-trihydroxypropiophenone. $C_{15}H_{14}O_5$; mol wt 274.27. C 65.69%, H 5.14%, O 29.17%. The aglucon of phlorizin, q.v. From root bark of apple trees: Rochleder, *J. Prakt. Chem.* 98, 205 (1866). Structure: Seshadri, *Annu. Rev. Biochem.* 20, 495 (1951). Synthesis: Fischer, Nouri, *Ber.* 50, 611 (1917); Rosenmund, Rosenmund, *ibid.* 61B, 2608 (1928); Shinoda *et al.*, *J. Pharm. Soc. Jpn.* 49, 797 (1929); Johnston, US 2789995 (1957 to Union Carbide).



Needles from dil alcohol, dec 262°. Absorption spectrum: Lambrechts, *Arch. Int. Physiol.* 44, Suppl., 1-39 (1937). Freely sol in alc, methanol, acetone; sol in alkalis in hot glacial acetic

bp₇₆₀ 205-210°; bp₁₅ 95-96°; 1.2 g/100 ml). Freely sol in strongly alkaline; pH of a soln in H₂O is ~10.5. mp 144-148°.

one, [92-43-3]. 1-Phenyl-3,10-N₂O; mol wt 162.19. C 6%. Prep'd by heating phenylid: DE 53834 (1889); by acid azoline: Kendall, Duffin, GB 152, both to Ilford). Review (3).

mp 121°. One gram dissolves in 37.5 ml boiling petr ether. Freely sol in diluol; photographic developer. The one-tenth that of Metol.

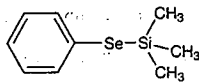
18-55-8] 2-Hydroxybenzoic acid; mol wt 122.04. C 72.89%. Sol in water; solution of phosphorus oxychloric acid.



ne powder; pleasant aromatic; mp₁₂ 173°. One gram dissolves in benzene, 5 ml amyl alcohol. Sol in acetone, chloroform. Solubility at 25° in g/100 g: 170; methyl ethyl ketone 620; water less than 0.1%. Incompat: monobromated camphor, phenol in trituration. Polymers for the plastics industry; polishes. In suntan oils and discoloration of plastics. Has

ic, anti-inflammatory. Used externally as a disinfectant and antipyretic.

/silane. [33861-17-5] Triisobutylphenyl selenide. 25. C 47.15%, H 6.16%, Se 26.69%. m compound for the introduction: N. Y. Derkach et al., Zh. D. Liotta et al., Tetrahedron. S. D. Rychnovsky, D. J. Skellam, Chem. Pharm. Bull. 46, 1317. gan, Dalton 2000, 1235. Brief



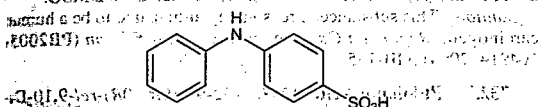
Colorless mobile liquid with a very unpleasant odor; slowly decomposes on exposure to air. bp_{9-10 mm} 93-95°; bp_{5 mm} 86.5°; mp -14-9°; d₂₀ 1.1960; n_D²⁰ 1.5525. USE: Selenating reagent.

7312. 4-Phenylsemicarbazide. [537-47-3] N-Phenylhydrazinecarboxamide; anilinoformylhydrazine. C₇H₉N₃O; mol wt 151.17. C 55.62%, H 6.00%, N 27.80%, O 10.58%. C₆H₅NHCONHNH₂. Prep'd by the action of hydrazine hydrate on phenylurea: Curtius, J. Prakt. Chem. [2] 58, 216 (1898); Wheeler, Org. Synth. coll. vol. I (2nd ed., 1941) p 450.

Orthorhombic plates from water, mp 122°. Insol in ether, difficultly sol in hot water. Freely sol in alcohol, chloroform, dil acids and alkalies.

Hydrochloride. C₇H₉N₃O.HCl. Prisms, mp 215°; freely sol in water and alcohol.

7313. N-Phenylsulfanilic Acid. [101-57-5] 4-(Phenylamino)benzenesulfonic acid; 4-diphenylaminesulfonic acid; p-anilino-benzenesulfonic acid. C₁₂H₁₁NO₃S; mol wt 249.29. C 57.82%, H 4.45%, N 5.62%, O 19.25%, S 12.86%. Prep'd by acetylation followed by sulfonation of diphenylamine: Merz, Weith, Ber. 6, 1512 (1873); Gnehm, Werdenberg, Z. Angew. Chem. 12, 1027 (1899); Sarver, Kolthoff, J. Am. Chem. Soc. 53, 1902 (1931).



Leaves. Becomes blue on exposure to light. Soluble in water, in alcohol, insol in ether. Dec into diphenylamine and sulfuric acid when heated above 200° with water contg hydrochloric acid.

Sodium salt. C₁₂H₁₀NNaO₃S. Very sol in water.

Potassium salt. C₁₂H₁₀KNO₃S. Leaves; slightly sol in alcohol, very sol in water.

Barium salt. (C₁₂H₁₀NO₃S)₂Ba. Leaflets; slightly sol in water. Poisonous.

USE: Colorimetric determination of nitrates; oxidation-reduction indicator; detection of oxidizing substances.

7314. Phenyl Sulfide. [139-66-2] 1,1'-Thiobis[benzene]; diphenylsulfide. C₁₂H₁₀S; mol wt 186.27. C 77.38%, H 5.41%, S 17.21%. (C₆H₅)₂S. Willard, Hall, J. Am. Chem. Soc. 44, 2219 (1922). Toxicity study: H. F. Smyth et al., Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 23, 95 (1962).

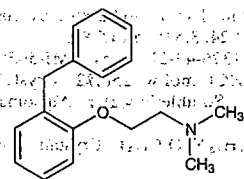
Colorless, almost odorless liquid. d₁₅ 1.118; mp about -40°; bp 295-297°; n_D¹⁸ 1.6350. Insol in water. Sol in hot alcohol; misc with benzene, ether, carbon disulfide. LD₅₀ orally in rats: 0.49 ml/kg (Smyth).

7315. Phenylthiourea. [103-85-5] Phenylthiocarbamide. C₇H₉N₂S; mol wt 152.22. C 55.23%, H 5.30%, N 18.40%, S 21.06%. C₆H₅NHCSNH₂. Prep'd by evaporating an aq soln of aniline hydrochloride and ammonium thiocyanate and carefully heating the residue. Toxicity data: Scheline et al., J. Med. Pharm. Chem. 4, 109 (1961).

Bitter or tasteless needles, depending upon heredity of taster. d 1.3; mp 154°. Soluble in 400 parts cold water, 17 parts boiling water; soluble in alcohol. LD₅₀ in rats, rabbits (mg/kg): 3, 40 orally (Scheline).

USE: In medical genetics.

7316. Phenyltoloxamine. [92-12-6] N,N-Dimethyl-2-(2-phenylmethyl)phenoxyethanamine; N,N-dimethyl-2-(α-phenyl-o-tolylloxy)ethylamine; N,N-dimethyl-2-(α-phenyl-o-toloxyl)ethylamine; 2-(2-dimethylaminoethoxy)diphenylmethane; 2-benzhydryl β-dimethylaminoethyl ether; 2-benzylphenyl β-dimethylaminoethyl ether; PRN; bistrimin; C-5581H; Antin; Phenoxadrine. C₁₇H₂₁NO; mol wt 255.35. C 79.96%, H 8.29%, N 5.49%, O 6.27%. Prep'n: Cheney et al., J. Am. Chem. Soc. 71, 60 (1949); Binkley, Cheney, US 2703324 (1955 to Bristol Labs.).



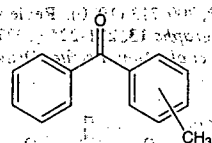
Oily liquid, bp 141-144° (at <0.1 mm Hg).

Dihydrogen citrate. C₁₇H₂₁NO₇. Crystals from water or methanol, mp 138-140°. Soluble in water.

Hydrochloride. C₁₇H₂₁NO.HCl. Crystals from methyl isobutyl ketone, mp 119-121°. Soluble in water.

THERAP CAT: Dihydrogen citrate as antihistaminic.

7317. Phenyl Toly Ketone. [141-12-0] 2-(2-Methylphenyl)phenylmethanone; 2-methylbenzophenone. C₁₄H₁₂O; mol wt 196.24. C 85.69%, H 6.16%, O 8.15%. o-Isomer made from benzene and o-toluic acid chloride in the presence of AlCl₃. p-Isomer made from benzoyl chloride and toluene in presence of AlCl₃.



o-Phenyl tolyl ketone. (2-Methylphenyl)phenylmethanone; 2-methylbenzophenone. Oily liquid, mp below -18°. bp 309-311°. Insol in water. Freely sol in alcohol, oils, most organic solvents.

p-Phenyl tolyl ketone. (4-Methylphenyl)phenylmethanone; 4-methylbenzophenone. Crystals, mp 59-60°. bp₇₂₅ 311-312°. Insol in water. Sol in alcohol; easily sol in benzene, ether, oils.

USE: As fixative in perfumery.

7318. Phenyltrimethylammonium Iodide. [98-04-4] N,N,N-Trimethylbenzaminium iodide. C₉H₄IN; mol wt 263.12. C 41.08%, H 5.36%, I 48.23%, N 5.32%. C₆H₅(CH₃)₃N⁺I⁻. Ref: Pass, Ward, Analyst 58, 667 (1933).

White, cryst powder. mp 175°. Sol in water or alcohol.

USE: For the detection and determination of cadmium.

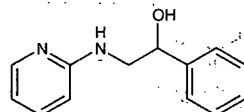
7319. Phenylurea. [64-10-8] Phenylcarbamide. C₇H₉N₂O; mol wt 136.15. C 61.75%, H 5.92%, N 20.58%, O 11.75%. C₆H₅NHCONH₂. Obtained with carbanilide as byproduct by refluxing aniline hydrochloride and urea in water: Davis, Blanchard, Org. Synth. 3, 95 (1923).

Monoclinic prisms from water or alcohol. d 1.302; mp 147° (dec); bp 238°. On slow cooling separates in needles several centimeters in length. Soluble in hot water, hot alcohol, ether, ethyl acetate, glacial acetic acid.

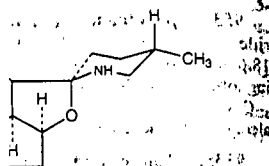
7320. Phenylurethan(e). [101-99-5] Phenylcarbamic acid ethyl ester; ethyl phenylcarbamate; ethyl carbanilate. C₉H₁₁NO₃; mol wt 165.19. C 65.44%, H 6.71%, N 8.48%, O 19.37%. C₆H₅NHCOOC₂H₅. Made by the action of aniline on ethyl chloroformate.

White, acicular crystals. d 1.106; mp 52-53°; bp 238° with slight decompn; n_D²⁰ 1.5376. Slightly sol in water, freely in alcohol, ether; scarcely attacked by boiling for a short time with HCl or NaOH.

7321. Phenylamidol. [553-69-5] α-[(2-Pyridinylamino)-methyl]benzenemethanol; 2-(β-hydroxyphenethylamino)pyridine; fenyramidol. C₁₃H₁₄N₂O; mol wt 214.26. C 72.87%, H 6.59%, N 13.07%, O 7.47%. Prep'n from 2-mandelamidopyridine or 2-aminopyridine: Gray et al., J. Am. Chem. Soc. 81, 4347, 4351 (1959).

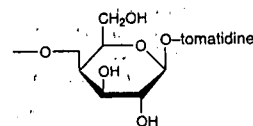


ultivar. "Rutgers": Brink, Folk-
951); Fontaine *et al.*, *ibid.* 878;
S2770618 (1956 to Amer. Home
Org. Chem. 25, 783 (1960);
7, 13 (1961). Synthesis: Uhle,
12 (1954); Uhle, *ibid.* 83, 1460
7, 2869 (1971).



-206°. $[\alpha]_D^{25} +8^\circ$ (chloroform);
[C]. Crystals from abs ethanol;
[C].

45-0] (3 β ,5 α ,22 β ,25 S)-Spiro-
(1 $\rightarrow$ 2)-O- β -D-xylopyranosyl-
4)- β -D-galactopyranoside; ly-
1034.19. C 58.07%, H 8.09%;
extract of leaves of wild tomato
em. 18, 467 (1948); Kuhn, Low,
ibid. 83, 448 (1950); Bognar,
5). Yields on partial hydrolysis:
stituent, β_1 -, β_2 -, γ - and δ -toma-
57). α -Tomatine consists of one
charid composed of 2 mols D-
D-galactose. Kuhn *et al.*, *Angew.*
das an alternate precipitant to
physiol. Chem. 308, 122 (1957).
37 (1962). Toxicity study: Wil-
al. 3, 39 (1961).



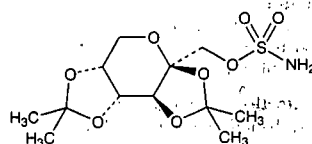
3-268°. $[\alpha]_D^{20} -18^\circ$ ($c = 0.55$ in
mol, dioxane, propylene glycol-
ether. Stable to strong alkali
e cryst tomatidine and a soln rich
d to inhibit the growth of various
ts: 900-1000 mg/kg (Wilson).
oids.

β -Angiotensin I converting en-
zyme differs from renin, *q.v.*,
directly from angiotensinogen by
it also convert angiotensin I to
discovered in rat submaxillary
tension 72, J. Genest, E. Koiv-
1972) p 512; *idem*, *Circ. Res.*
on and characterization: S. De-
54, 788 (1976). Crystal data: K.
23, 107 (1978). Radioimmuno-
n. J. Biochem. 56, 769 (1978).

Purification by affinity chromatography: M. Ikeda *et al.*, *Hyper-
tension* 3, 81 (1981); by gel permeation and HPLC: C. Lazure *et al.*,
Anal. Biochem. 125, 406 (1982). Isolation using chromatofocusing:
E. S. P. Cheng, B. J. Morris, *ibid.* 126, 295 (1982). N-Terminal
amino acid sequence of rat tonin: N. G. Seidah *et al.*, *Can. J.*
Biochem. 56, 920 (1978). Substrate specificity studies: *idem*,
Proc. Am. Peptide Symp. 6th, E. Gross, J. Meienhofer, Eds. (Pierce
Chem. Co., Rockford, Ill., 1979) p 921; M. Chretien *et al.*, *FEBS*
Lett. 113, 173 (1980). Formation of angiotensin II by tonin from
partially purified human angiotensinogen: C. Grisé *et al.*, *Can. J.*
Biochem. 59, 250 (1981). Pressor effect in anephric animals: E. L.
Schiffman *et al.*, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 59, 864 (1981). Se-
quence homologies between tonin and other peptides: C. Lazure *et al.*,
Nature 292, 383 (1981). Immunohistochemical study: T. B.
Oerstavik *et al.*, *J. Histochem. Cytochem.* 30, 1123 (1982). Role as
renin activator: J. Gutkowska *et al.*, *Can. J. Biochem.* 60, 843
(1982). Role in exptl hypertension: R. Garcia *et al.*, *Hypertension*,
Int. Symp. 3rd, H. Villarreal, Ed. (Wiley, New York, 1981) p 79.
Reviews: R. Boucher *et al.*, *Circ. Res. Suppl.* II, 26-29 (1977); R.
Boucher, J. Genest, *Endocrine Functions of the Brain*, M. Motta, Ed.
(Raven Press, New York, 1980) pp 373-384; J. Genest, *Heteroge-
neity of Renin and Renin Substrate*, M. P. Sambhi, Ed. (Elsevier,
New York, 1981) pp 11-24.

Mol wt determ is 31,400 by gel filtration and 28,700 by sedi-
mentation equilibrium. Activity is not affected by pepstatin. Can
be incubated at 20° for 150 min, between pH 3.4-8 without signifi-
cant loss of enzymatic activity; loses 15% of its original activity at
pH 2.8. After 5 min of incubation at 100°, 60-65% activity remains.

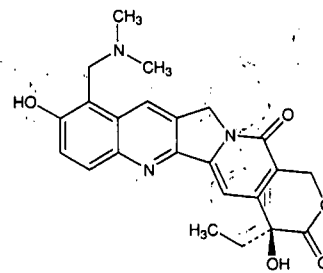
9547. **Topiramate**. [97240-79-4] 2,3,4,5-Bis-O-(1-methyl-
ethylidene)- β -D-fructopyranose sulfamate; 2,3,4,5-di-O-isopropylidene-
 β -D-fructopyranose sulfamate; McN-4853; RWJ-17021-000; Topamax.
C₁₂H₂₁NO₈S; mol wt 339.36. C 42.47%, H 6.24%, N 4.13%,
O 37.72%, S 9.45%. Sulfamate substituted monosaccharide;
structurally distinct antiepileptic agent. Prepn: B. E. Maryanoff,
J. F. Gardocki, US 4513006 (1985 to McNeil); *idem*, *J. Med. Chem.* 30,
880 (1987). GC determ in plasma: M. L. Holland *et al.*, *J. Chromatogr.* 433,
276 (1988). Comparative pharmacokinetics: M. Bialer, *Clin. Pharmacokinet.* 24,
441 (1993). Series of articles on pharmacology and clinical experience in
epilepsy: *Epilepsia* 38, Suppl. 1, 1-62 (1997). Review of clinical trials in
migraine prevention: G. Busson *et al.*, *Int. J. Clin. Pract.* 59, 961-968
(2005); of pharmacology and clinical experience: S. D. Silberstein *et al.*,
Clin. Ther. 27, 154-165 (2005).



Crystals from ethyl acetate + hexane, mp 125-126°. $[\alpha]_D^{25}$
+34.0° ($c = 0.4$ in methanol).

THERAP CAT: Anticonvulsant; antimigraine.

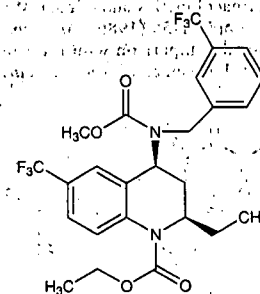
9548. **Topotecan**. [123948-87-8] (4S)-10-[(Dimethylamino)methyl]-4-ethyl-4,9-dihydroxy-1H-pyrano[3',4':6,7]indolizino-
[1,2-b]quinoline-3,14(4H,12H)-dione; 9-[(dimethylamino)methyl]-
10-hydroxy-(20S)-camptothecin; hycamtamine; SKF-104864.
C₂₃H₂₃N₃O₅; mol wt 421.45. C 65.55%, H 5.50%, N 9.97%, O 18.98%.
DNA topoisomerase I inhibitor; semisynthetic analog of camptothecin, *q.v.*
Prepn: J. C. Boehm *et al.*, EP 321122; *idem*, US 5004758 (1989, 1991 both to SmithKline Beecham); W. D.
Kingsbury *et al.*, *J. Med. Chem.* 34, 98 (1991). HPLC determ in plasma:
J. H. Beijnen *et al.*, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 8, 789 (1990). Clinical
pharmacology: E. K. Rowinsky *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 10, 647 (1992); and
pharmacokinetics: L. J. C. van Warmerdam *et al.*, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 38,
254 (1996). Clinical evaluation in ovarian cancer: A. P. Kudelka *et al.*,
J. Clin. Oncol. 14, 1552 (1996); in small cell lung cancer: J. H. Schiller *et al.*, *ibid.* 2345.
Review of clinical toxicity: K. Seiter, *Expert Opin. Drug Safety* 4,
45-53 (2005).



Hydrochloride. [119413-54-6] NSC-609669; SKF-104864A; Hycamtin. C₂₃H₂₃N₃O₅·HCl; mol wt 457.91. Light yellow, to
greenish powder, mp 213-218° (dec). Soluble in water up to 1
mg/ml.

THERAP CAT: Antineoplastic.

9549. **Torcetrapib**. [262352-17-0] (2R,4S)-4-[[[3,5-Bis(tri-
fluoromethyl)phenyl]methyl](methoxycarbonyl)amino]-2-ethyl-
3,4-dihydro-6-(trifluoromethyl)-1(2H)-quinolinecarboxylic acid
ethyl ester; (2R,4S)-4-[[[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]methoxycar-
bonylamino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-
1-carboxylic acid ethyl ester; CP-529414. C₂₆H₂₅F₉N₃O₄; mol wt
600.47. C 52.01%, H 4.20%, F 28.48%, N 4.67%, O 10.66%.
Cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor. Prepn: M. P.
DeNinno *et al.*, WO 0017164; *idem*, US 6197786 (2000, 2001 both
to Pfizer); of crystalline forms: D. J. M. Allen *et al.*, WO 0140190
(2001 to Pfizer). Mechanism of action study: R. W. Clark *et al.*, *J. Lipid Res.* 47,
537 (2006). Clinical evaluation of effects on HDL cholesterol levels:
R. W. Clark *et al.*, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24, 490 (2004);
M. E. Brousseau *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 350, 1505 (2004). Review of clinical
development in combination with atorvastatin: J. R. Burnett, *Curr. Opin. Invest. Drugs* 6,
944-950 (2005).



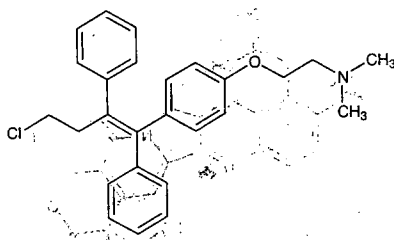
Anhydrous, non-hygroscopic crystals, mp 89-90°. d 1.406.

Ethanolate. [343798-00-5] C₂₆H₂₅F₉N₃O₄·C₂H₅O; mol wt
646.54. White crystalline powder, mp 54-58°. $[\alpha]_D^{25} -93.3^\circ$ ($c =$
1.08 in methanol). d 1.402. Non-hygroscopic. Higher aqueous
soly than anhydrous form.

THERAP CAT: Antilipemic; antiatherosclerotic.

9550. **Toremifene**. [89778-26-7] 2-[4-[(1Z)-4-Chloro-1,2-
diphenyl-1-butenyl]phenoxy]-N,N-dimethylethanamine; (Z)-4-chloro-
1,2-diphenyl-1-[4-[2-(N,N-dimethylamino)ethoxy]phenyl]-1-bu-
tene. C₂₆H₂₈ClNO; mol wt 405.96. C 76.92%, H 6.95%, Cl 8.73%,
N 3.45%, O 3.94%. Nonsteroidal antiestrogen structurally
similar to tamoxifen, *q.v.* Prepn: R. J. Toivola *et al.*, EP 95875;
idem, US 4696949 (1983, 1987 both to Farnos). Pharmacology:
S. Kallio *et al.*, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 17, 103 (1986).
Antitumor effects in vitro and in vivo: L. Kangas *et al.*, *ibid.* 109.
HPLC determ in plasma: W. M. Holleran *et al.*, *Anal. Lett.* 20, 871
(1987). Clinical evaluation in high-grade prostatic intraepithelial
neoplasia: M. S. Steiner, C. R. Pound, *Clin. Prostate Cancer* 2, 24
(2003). Review of pharmacology and clinical efficacy in advanced
breast cancer: L. R. Wiseman, K. L. Goa, *Drugs* 54, 141-160
(1997); in postmenopausal breast cancer: J. U. Mäenpää, S.-L.
Aala-Fossi, *Drugs Aging* 11, 261-270 (1997).

12

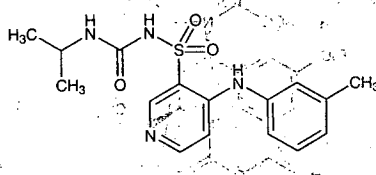


mp 108-110°; HO

Citrate. [89778-27-8] FC-1157a; Acapodene; Fareston. $C_{26}H_{28}ClNO_6$; mol wt 598.08. mp 160-162° (dec).
THERAP CAT: Antineoplastic.

9551. Toril Oil. From the fruit of *Torilis anthriscus* (L.) Gmel., *Umbelliferae*. A Japanese folk remedy for ascariasis. It is relatively non-toxic for higher animals and very toxic for *Lumbricus*, leech and ascariasis.

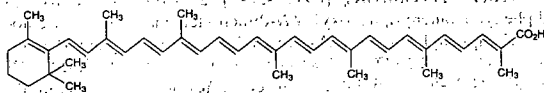
9552. Torsemide. [56211-40-6] N-[(1-Methylethyl)amino]carbonyl-4-[(3-methylphenyl)amino]-3-pyridinesulfonamide; 1-isopropyl-3-[(4-m-toluidino-3-pyridyl)sulfonyl]urea; 3-isopropylcarbamylsulfonamido-4-(3-methylphenyl)aminopyridine; torasemide; AC-4464; BM-02015; JDL-464; Demadex; Toradiur; Toremid; Unat. $C_{16}H_{20}N_4O_3S$; mol wt 348.42. C 55.16%, H 5.79%, N 16.08%, O 13.78%, S 9.20%. Sulfonylurea loop diuretic. Prepn: J. E. DeLarge *et al.*, *DE 2516025*; *idem*, *US 4018929* (1975, 1977 both to A. Christiaens, S.A.); J. DeLarge, C. L. Lapiere, *Ann. Pharm. Fr.* **36**, 369 (1978). Pharmacokinetics in humans: M. Lesne *et al.*, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* **20**, 382 (1982). Preliminary evaluation in acute heart failure: R. Stroobandt *et al.*, *Arch. Int. Pharmacodyn.* **260**, 151 (1982). Clinical pharmacology: D. C. Brater *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.* **42**, 187 (1987). Series of articles on pharmacology, mode of action and renal effects in animals: *Arzneim.-Forsch.* **35**, 1520-1541 (1985); on pharmacology, pharmacokinetics and clinical studies: *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **31**, Suppl., 1-55 (1986); *Arzneim.-Forsch.* **38**, 143-214 (1988). Clinical comparison with furosemide, q.v., in congestive heart failure: J. Cosin *et al.*, *Eur. J. Heart Fail.* **4**, 507 (2002).



mp 163-164°. pKa 6.44.

THERAP CAT: Diuretic.

9553. Torularhodin. [514-92-1] 3',4'-Didehydro- β,ψ -caroten-16'-oic acid. $C_{40}H_{52}O_2$; mol wt 564.84. C 85.06%, H 9.28%, O 5.67%. Carotenoid pigment found in *Torula rubra* and *Rhodotorula mucilaginosa* yeasts. Isoln: Karrer, Rutschmann, *Helv. Chim. Acta* **26**, 2109 (1943). Structure and synthesis: Isler *et al.*, *ibid.* **42**, 864 (1959).



Fine dark purple needles from methanol + ether or toluene, mp 210-212° (vac, some decompn). Absorption max in CS_2 : 582, 541, 502 nm; in methanol: 529, 493, 460 nm. Freely sol in carbon disulfide, chloroform, pyridine; less sol in ether, benzene, hot ethanol; sparingly sol in methanol. Practically insol in petr ether.

Methyl ester. $C_{41}H_{54}O_2$. Dark red needles from benzene + methanol, mp 172-173°.

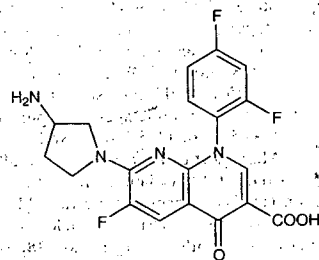
9554. Tositumomab. [208921-02-2] Anti-(human CD20 antigen) immunoglobulin G2a (mouse monoclonal clone B1R1 γ_{2a} -chain) disulfide with mouse monoclonal clone B1R1 λ_2 -chain;

dimer; anti-B1 antibody. Murine monoclonal antibody targeted against CD-20 antigen located on mature B lymphocytes but not on normal stem cells or progenitor cells. ^{131}I iodine radioimmunoconjugate designed for tumor-targeted treatment of non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Prepn: M. S. Kaminski *et al.*, *US 5595721* (1997 to Coulter); and clinical evaluation: *idem et al.*, *N. Engl. J. Med.* **329**, 459 (1993). Clinical study of radioimmunotherapy in NHL: *idem*, *Blood* **96**, 1259 (2000). Review of mechanism of action and clinical application: A. K. Gopal, O. W. Press, *J. Lab. Clin. Med.* **134**, 445 (1999); of use in follicular lymphoma: A. J. Davies, *Expert Opin. Biol. Ther.* **5**, 577-588 (2005).

^{131}I -Labeled form. [192391-48-3] SB-393229; Bexxar.

THERAP CAT: Antineoplastic.

9555. Tosufloxacin. [100490-36-6] 7-(3-Amino-1-pyrroli-dinyl)-1-(2,4-difluorophenyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid; A-61827. $C_{19}H_{15}F_3N_4O_3$; mol wt 404.34. C 56.44%, H 3.74%, F 14.10%, N 13.86%, O 11.87%. Trifluorinated quinolone antibacterial. Prepn: H. Narita *et al.*, *DI 3514076* (1985 to Toyama), C.A. **104**, 129888r (1986); D. T. W. Chiu, *EP 153580*; *idem*, *US 4616019* (1985, 1986 both to Abbott) and activity: *idem et al.*, *J. Med. Chem.* **29**, 2363 (1986); H. Narita *et al.*, *Yakugaku Zasshi* **106**, 802 (1986), C.A. **106**, 196291v (1987). *In vitro* activity studies of the base: P. B. Fernandes *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **32**, 27 (1988); and *in vivo* animal studies of the toluenesulfonate: M. Takahata *et al.*, *J. Antimicrob. Chemother.* **22**, 143 (1988). Series of articles on antibacterial activity in clinical evaluation: *Chemotherapy (Tokyo)* **36**, Suppl. 9, 1-153 (1988).

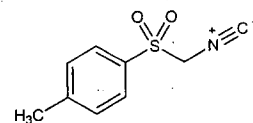


Hydrochloride. [104051-69-6] A-60969. $C_{19}H_{15}F_3N_4O_3$ HCl; mol wt 440.80. Crystals from conc HCl-ethanol (1:3), mp 247-250° (dec).

Toluenesulfonate. [115964-29-9] Tosufloxacin tosylate; A-64730; T-3262; Ozex; Tosuxacin. $C_{19}H_{15}F_3N_4O_3 \cdot C_7H_8O_3S$; mol wt 576.54. Prep'd as the monohydrate, mp 258-260°.

THERAP CAT: Antibacterial.

9556. Tosylmethyl Isocyanide. [36635-61-7] 1-[(Isocyanomethyl)sulfonyl]-4-methylbenzene; (4-methylphenylsulfonyl)methyl isocyanide; *p*-toluenesulfonylmethyl isocyanide; TosMI. $C_9H_9NO_2S$; mol wt 195.24. C 55.37%, H 4.65%, N 7.17%, S 16.39%, S 16.42%. Isonitrile reagent with reversed polarity; serves as a carbonyl anion equivalent in organic synthesis. Prepn: Schöllkopf *et al.*, *Ann.* **766**, 130 (1972); A. M. van Leusen *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **13**, 2367 (1972); B. E. Hoogenboom *et al.*, *Org. Synth.* **57**, 102 (1977). Review of applications in organic synthesis: C. Lamberth, *J. Prakt. Chem. Chem.-Ztg.* **340**, 483-485 (1998); K. Tandon, S. Rai, *Sulfur Rep.* **24**, 307-385 (2003).



Crystals from methanol, mp 116-117° (dec).

USE: Versatile synthon in organic chemistry, esp in the synthesis of heterocyclic compds.

9557. Toxaphene. [8001-35-2] Chlorinated campher camphenchlor; polychlorocamphene; Hercules 3956; Alltox; Geophene; Motox; Phenacide; Phenatox; Strobane-T; Toxakil. A v

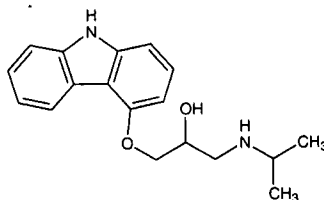
(1971). *Review: Arctander, Perfume and Flavor Materials of Natural Origin* (S. Arctander, Elizabeth, N.J., 1960) pp 124-125; of medicinal uses: N. G. Bisset, M. Wichtl, *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*, English Ed. (CRC Press, Boca Raton, 1994) pp 128-129.

Volatile oil. [8000-42-8] Oil of caraway. *Constit.* 53-63% carvone (by vol), *d*-limonene. Colorless or pale yellow liq; darkens and thickens with age. d_{25}^{25} 0.900-0.910. α_D^{25} +70 to +80°. n_D^{20} 1.484-1.488. Almost insol in water. Sol in 8 vols 80% or in 1 vol 90% alcohol. *Keep well closed, cool, and protected from light.*

USE: Pharmaceutic aid (flavor). In manuf liqueurs and perfuming soaps; as a spice in baking.

THERAP CAT: Carminative.

1778. Carazolol. [57775-29-8] 1-(9*H*-Carbazol-4-yl)oxy-3-[(1-methylethyl)amino]-2-propanol; BM-51052; Conduction; Suacron. $C_{18}H_{22}N_2O_2$; mol wt 298.38. C 72.46%, H 7.43%, N 9.39%, O 10.72%. β -Adrenergic blocker. Prepn: H. Leinert *et al.*, *DE 2240599* (1974 to Boehringer, Mann.), *C.A.* 80, 133455a (1974). Comparative study of cardiac action: W. Bartsch *et al.*, *Arzneim.-Forsch.* 27, 1022 (1977). Initial clinico-pharmacological study: E. Chorianopoulos *et al.*, *Herz/Kreislauf* 9, 965 (1977), *C.A.* 88, 164460t (1978). Receptor binding studies: G. Kaiser *et al.*, *Arch. Pharmacol.* 305, 41 (1978); R. B. Innis *et al.*, *Life Sci.* 24, 2255 (1979). Use in treatment of stress syndrome in pigs: G. Ballarini, F. Guizzardi, *Tieraerzt. Umsch.* 36, 171 (1981).

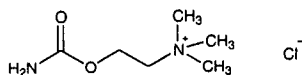


Hydrochloride. $C_{18}H_{23}ClN_2O_2$. Crystals, mp 234-235°.

THERAP CAT: Antihypertensive, antianginal, antiarrhythmic.

THERAP CAT (VET): Treatment of stress in pigs.

1779. Carbachol. [51-83-2] 2-[(Aminocarbonyl)oxy]-*N,N,N*-trimethylethanaminium chloride; (2-hydroxyethyl)trimethyl ammonium chloride carbamate; choline chloride carbamate; carbamylcholine chloride; carbocholine; Doryl; Isopto Carbachol; Jestryl; Miostat. $C_6H_{15}ClN_2O_2$; mol wt 182.65. C 39.45%, H 8.28%, Cl 19.41%, N 15.34%, O 17.52%. Parasympathomimetic. Prepn: O. Dalmer, C. Diehl, *DE 539329* (1930 to E. Merck); *eidem*, *US 1894162* (1933); Kreitmair, *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 164, 346 (1932); R. D. Haworth *et al.*, *J. Chem. Soc.* 1947, 176. Toxicity: Molitor, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 58, 337 (1936). Evaluation in bronchoprovocation test for asthma: G. Rosati *et al.*, *Eur. J. Respir. Dis.* 64, Suppl. 128, 417 (1983). Clinical effect on post-surgical intraocular pressure: R. S. Ruiz *et al.*, *Am. J. Ophthalmol.* 107, 7 (1989).



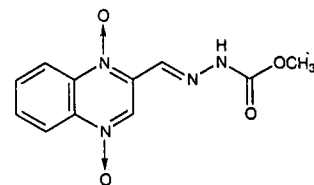
Prismatic crystals from alcohol-ether, mp 207° (Haworth); also reported as mp 204-205° (Kreitmair). Hygroscopic. Odorless or slight amine-like odor. One gram dissolves in 1 ml water, 50 ml alcohol. Practically insol in chloroform, ether. LD_{50} in mice (mg/kg): 15 orally, 0.3 i.v. (Molitor).

THERAP CAT: Cholinergic; miotic.

THERAP CAT (VET): Cholinergic; miotic.

1780. Carbadox. [6804-07-5] (2-Quinoxalinylmethylene)-hydrazinecarboxylic acid methyl ester *N,N'*-dioxide; 3-(2-quinoxalinylmethylene)carbazic acid methyl ester *N,N'*-dioxide; methyl 3-(2-quinoxalinylmethylene)carbazate *N',N'*-dioxide; 2-formylquinoxaline-1,4-dioxide carbomethoxyhydrazone; GS-6244; Fortigro; Mecadox. $C_{11}H_{10}N_4O_4$; mol wt 262.22. C 50.38%, H 3.84%, N 21.37%, O 24.41%. Prepn: Johnston, *BE 669353*; *idem*, *US 3371090*; *US 3433871* (1964, 1968, 1969, all to Pfizer). Animal

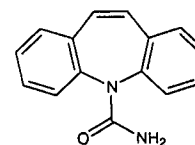
studies: Thrasher *et al.*, *J. Anim. Sci.* 26, 911 (1967); Kornegay *et al.*, *ibid.* 27, 1134 (1968).



Minute yellow crystals, mp 239.5-240°. uv max (water): 236, 251, 303, 366, 373 nm (ϵ 11000, 10900, 36400, 16100, 16200). Practically insol in water.

THERAP CAT (VET): Antimicrobial.

1781. Carbamazepine. [298-46-4] 5*H*-Dibenz[*b,f*]azepine-5-carboxamide; 5-carbamoyl-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine; G-32883; Biston; Calepsin; Carbatrol; Epitol; Finlepsin; Sirtal; Stazepine; Tegretol; Telesmin; Timonil. $C_{15}H_{12}N_2O$; mol wt 236.27. C 76.25%, H 5.12%, N 11.86%, O 6.77%. Prepn: W. Schindler, *US 2948718* (1960 to Geigy). Toxicity: E. G. Stenger, F. C. Roulet, *Med. Exp.* 11, 191 (1964). Review of GLC methods, pharmacokinetics and metabolism: S. Pynnönen, *Ther. Drug Monit.* 1, 409, 431 (1979). Comprehensive description: H. Y. Aboul-Encin, A. A. Al-Badr, *Anal. Profiles Drug Subs.* 9, 87-106 (1980). Review of clinical use in pediatric seizures: J. T. Gilman, *DICP Ann. Pharmacother.* 25, 1109-1112 (1991); in trigeminal neuralgia: A. Sidebottom, S. Maxwell, *J. Clin. Pharm. Ther.* 20, 31-35 (1995).



Crystals from abs ethanol + benzene, mp 190-193°. Sol in alcohol, acetone, propylene glycol. Practically insol in water. LD_{50} orally in mice, rats: 3750, 4025 mg/kg (Stenger, Roulet).

THERAP CAT: Anticonvulsant. In treatment of pain associated with trigeminal neuralgia.

1782. Carbamide Peroxide. [124-43-6] Urea compd with hydrogen peroxide (1:1); urea hydrogen peroxide; Debrox; Exterol; Gly-Oxide; Hyperol; Ortizon (obsolete). $CH_6N_2O_5$; mol wt 94.07. C 12.77%, H 6.43%, N 29.78%, O 51.02%. $CO(NH_2)_2 \cdot H_2O_2$. Prepn: *GB 1555* (1911 to Bayer); M. Strauss, *Chem. Zentralbl.* 11, 820 (1913). Use for prepn of H_2O_2 : J. Milbauer, *Chem. Ztg.* 35, 871 (1911), *C.A.* 5, 3391 (1911). Clinical trial in aphthous stomatitis: M. F. Miller, N. W. Chilton, *Pharmacol. Ther. Dent.* 5, 55 (1980); as cerumenolytic: S. Fahmy, M. Whitefield, *Br. J. Clin. Pract.* 36, 197 (1982); as dental bleach: V. B. Haywood *et al.*, *J. Am. Dent. Assoc.* 125, 1219 (1994).

White crystals or cryst powder. Dec in air into urea, oxygen, and water. Sol in 2.5 parts water; partly dec by alcohol and ether into H_2O_2 and urea.

USE: For extemporaneous prepn of H_2O_2 .

THERAP CAT: Antiseptic; cerumenolytic; dental bleach.

1783. Carbamyl Chloride. [463-72-9] Carbamic chloride; chloroformamide. CH_2ClNO ; mol wt 79.49. C 15.11%, H 2.54%, Cl 44.60%, N 17.62%, O 20.13%. H_2NCOCI . Prepd by passing HCl gas over heated cyanuric acid: Gattermann, Rossolym, *Ber.* 23, 1190 (1890); Gattermann, *Ber.* 32, 1117 (1899). From ammonia and phosgene at 400°: Rupe, Labhard, *Ber.* 33, 236 (1900), *cf.* Gattermann, *Ann.* 244, 30 (1888).

Liquid. Acrid, offensive odor. Has been obtained cryst, mp about 50°, bp 61-62° (decompn). Reacts violently on contact with water, forming ammonium chloride and carbon dioxide. During storage it gives off HCl and slowly changes to cyanuric acid.

1784. Carbanilic Acid. [501-82-6] Phenylcarbamic acid; *N*-carboxyaniline. $C_7H_7NO_2$; mol wt 137.14. C 61.31%, H 5.14%, N 10.21%, O 23.33%. $C_6H_5NHCOOH$. Known only by its derivatives (esters, etc.).

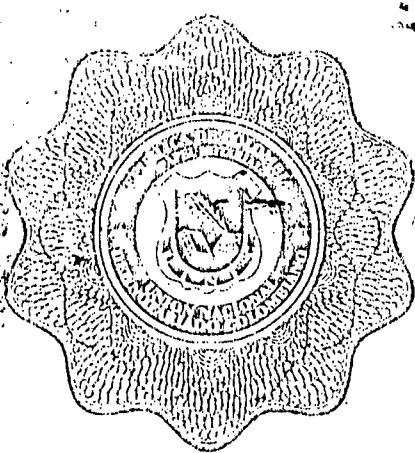
13



00419

AA 8569987

COPIA
26 AGO 2012



REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA TREINTA Y TRES (33) DEL
CIRCULO DE BOGOTA D.C.
ESCRITURA PUBLICA N°. 2182
- - DOS MIL CIENTO OCHENTA Y DOS - -
FECHA DE OTORGAMIENTO: VEINTITRES (23),

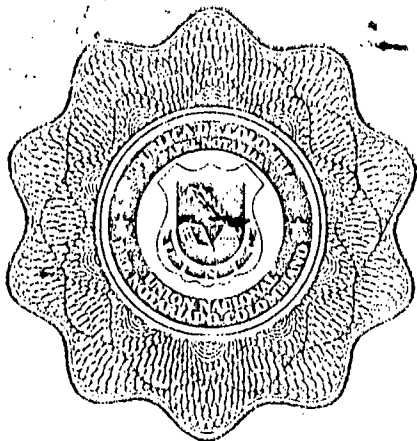
DE AGOSTO - - - - -
DEL DOS MIL DOS (2002). - - - - -
ACTOS: PODER GENERAL. - - - - -
OTORGADO POR: LAFRANCOL S.A. SOCIEDAD DEBIDAMENTE
REPRESENTADA POR JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ. - - - - -
A: TITO NOE PARRA MURILLO. - - - - -
EN LA CIUDAD DE BOGOTA, DISTRITO CAPITAL,
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA, REPUBLICA DE COLOMBIA,
ANTE MI, DIANA BEATRIZ LOPEZ NOTARIA TREINTA Y TRES
(33), DE ESTE CIRCULO SE OTORGA LA ESCRITURA PUBLICA
QUE SE CONSIGNA EN LOS SIGUIENTES TERMINOS: - - - - -
COMPARECIERON: JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ, mayor de
edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula
de ciudadanía número 17.125.100 de Bogotá, y
manifestó: - - - - -
PRIMERO.- Que obra en su carácter de Representante
Legal en nombre y representación de LAFRANCOL S.A.,
sociedad comercial organizada y existente conforme a
las leyes colombianas, con domicilio en Bogotá, D.C.,
principal en Cali, constituida mediante escritura
pública número mil cuatrocientos treinta y cuatro
(1434) de la Notaria Cuarta (4ª) de Bogotá, D.C.,
veintinueve (29) de septiembre de mil novecientos
cincuenta y ocho (1958), reformada en distintas
oportunidades, según consta en el certificado
expedido por la Cámara de Comercio de Cali. - - - - -
SEGUNDO.- Que en tal carácter, por este público

LA SUSCRITA NOTARIA 33 DEL CIRCULO
DE BOGOTA D.C. DEJA CONSTANCIA DE
ESTE DOCUMENTO COINCIDE CON COPIA
QUE HA SIDO PRESENTADA
10 FEB 2011
DIANA BEATRIZ LOPEZ
NOTARIA

instrumento, concede **PODER GENERAL**, amplio y suficiente a **TITO NOE PARRA MURILLO**, mayor de edad, soltero, vecino de Bogotá, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.579.680 de Bogotá, abogado en ejercicio, portador de la T.P. No. 71168 del C.S.J., domiciliado en Bogotá D.C., República de Colombia, con dirección en Diagonal 107 # 36 - 45 de la misma ciudad, como su representante con poder general amplio y suficiente, para obtener la protección los derechos de propiedad industrial y de libre competencia de **LAFRANCOL S.A.**, a cuyo efecto lo autorizo, para que nos represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerza o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contenciosos - administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: - - - - -

- a) En cuanto a marcas, lemas, enseñas comerciales, depósito de nombres comerciales, diseños industriales y modelos de utilidad, patentes de invención y derechos de autor para que solicite su registro o depósito, lleve los procesos respectivos hasta su culminación, haga solicitudes, solicite traspasos, cesiones, modificaciones o correcciones, solicite prórrogas, preste caución, solicite renovaciones, inscriba afectaciones, acuerdo comercialización y licencias de uso, desista de solicitudes, presente derechos de petición, responda cualquier requerimiento o auto, presente recursos, presente demandas, intervenga en procesos administrativos y jurisdiccionales, asista audiencias, presente

AA 8569988



y solicite pruebas, conteste demandas, proteja en general los derechos y prioridades, formule observaciones, presente acciones de oposición, de cancelación,

de nulidad, de medidas cautelares, y en general intervenga en procesos civiles, penales, administrativos o contenciosos - administrativos relacionados con estos derechos u otros de similar naturaleza, que promueva **LAFRANCOL S.A.**, o se promuevan contra esta; - - - - -

b) Para que en todos los asuntos arriba determinados, tanto en los términos señalados por los artículos 42 y complementarios de la Decisión 486 de la Comunidad Andina como del artículo 70 del C.P.C. y normas pertinentes del Código Contencioso Administrativo, pueda sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos, de todos los asuntos antes mencionados que se deban tramitar ante la Superintendencia de Industria y Comercio, los Tribunales Administrativos, Consejo de jurisdicción penal, civil o comercial y

LA SUSCRITA NOTARIA DE BOGOTÁ D.C. DEJA CONSTANCIA QUE ESTE DOCUMENTO CONLLEVA UNA COPIA QUE HA SIDO PRESENTADA.
16 FEB 2011
NOTARIA TREINTA Y OCHO
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
DIANA BEATRIZ LOPEZ

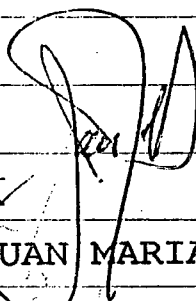
NOTA. Manifiesto que de la veracidad de las declaraciones y autenticidad de los documentos anexos en éste instrumento público sólo responde la parte compareciente. - - - - -

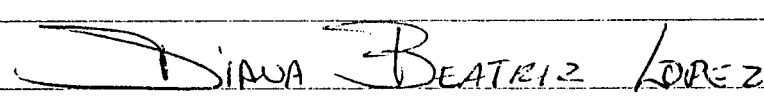
OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: Leído el presente

DIANA BEATRIZ LOPEZ
NOTARIA
BOGOTÁ D.C.

instrumento Público por el compareciente y
advertido de la formalidad de su contenido, dentro
del término legal, lo halló conforme con sus
intenciones y lo aprobó en todas sus partes y firmó
junto con la Suscrita Notaria quien da fe y lo
autoriza. - - - - - Se utilizaron las
hojas de papel Notarial Números. AA 8569987, 8569988.

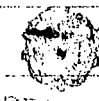
DERECHOS NOTARIALES: \$46.800.00 SEGUN
RESOLUCION 4188 DEL 28 DE DICIEMBRE DEL 2001.


JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ
C.C. N°.
TEL. N°.
LAFRANCOL S.A.
NIT.-


DIANA BEATRIZ LOPEZ


NOTARIA TREINTA Y TRES (33) DE BOGOTA D.C.
C/C. Interesado
DERECHOS: Dcto. 1772/79
20 ENE. 2004

REPUBLICA DE COLOMBIA

33 ★  ★ 33

DIANA BEATRIZ LOPEZ
NOTARIA



REPUBLICA DE COLOMBIA
CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION
EL SUSCRITO SECRETARIO DE LACAMARA DE COMERCIO DE CALI

CERTIFICA

NOMBRE: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

SIGLA : LAFRANCOL S.A.

DOMICILIO: CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL : ---K 1 46 84

DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: ---K 1 46 84

CIUDAD: CALI

MATRICULA MERCANTIL NRO. 5233-4 FECHA MATRICULA : 02 DE OCTUBRE DE 1958

DIRECCION ELECTRONICA : lafrancolsa@lafrancol.co

DIRECCION WEB : www.lafrancol.com

AFILIADO

CERTIFICA

NIT : 890301463-8

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 1434 DEL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1958 NOTARIA CUARTA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 02 DE OCTUBRE DE 1958 BAJO EL NRO. 18319 DEL LIBRO IX , SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD DENOMINADA LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 3672 DEL 24 DE AGOSTO DE 2009 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 27 DE AGOSTO DE 2009 BAJO EL NRO. 9876 DEL LIBRO IX , CAMBIO SU NOMBRE DE LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A. . POR EL DE LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A. SIGLA: LAFRANCOL S.A. .

CERTIFICA

REFORMAS

DOCUMENTO	FECHA.DOC	ORIGEN	FECHA.INS	NRO.INS	LIBRO
E.P. 1104	30/06/1959	NOTARIA CUARTA DE CALI	07/07/1959	19467	
E.P. 2309	26/12/1959	NOTARIA CUARTA DE CALI	29/12/1959	20089	
E.P. 1725	24/07/1962	NOTARIA CUARTA DE CALI	26/07/1962	24528	
E.P. 1824	31/07/1963	NOTARIA CUARTA DE CALI	14/08/1963	26360	
E.P. 2422	25/10/1963	NOTARIA CUARTA DE CALI	28/10/1963	26717	
E.P. 1720	16/09/1964	NOTARIA CUARTA DE CALI	22/09/1964	28406	
E.P. 101	31/01/1966	NOTARIA CUARTA DE CALI	01/02/1966	31039	
E.P. 552	21/03/1968	NOTARIA CUARTA DE CALI	01/04/1968	35711	
E.P. 4964	12/12/1972	NOTARIA CUARTA DE CALI	16/01/1973	2975	IX
E.P. 1956	30/05/1973	NOTARIA CUARTA DE CALI	13/06/1973	4337	IX
E.P. 4964	12/12/1972	NOTARIA CUARTA DE CALI	28/11/1973	5994	IX
E.P. 5579	12/11/1973	NOTARIA CUARTA DE CALI	28/11/1973	5995	IX
E.P. 4406	30/09/1974	NOTARIA CUARTA DE CALI	28/11/1974	10887	IX
E.P. 192	03/02/1978	NOTARIA CUARTA DE CALI	14/02/1978	25355	IX
E.P. 3479	07/09/1979	NOTARIA CUARTA DE CALI	19/09/1979	34204	IX
E.P. 4274	12/12/1984	NOTARIA NOVENA DE CALI	19/12/1984	73088	IX
E.P. 1155	21/05/1985	NOTARIA SEPTIMA DE CALI	03/06/1985	76917	IX
E.P. 1553	20/06/1986	NOTARIA SEPTIMA DE CALI	08/07/1986	85997	IX
E.P. 1458	09/06/1987	NOTARIA SEPTIMA DE CALI	24/12/1987	3508	IX
E.P. 7222	14/12/1988	NOTARIA TERCERA DE CALI	19/12/1988	13847	IX
E.P. 4530	04/09/1989	NOTARIA TERCERA DE CALI	07/09/1989	21508	IX
E.P. 3865	02/08/1990	NOTARIA TERCERA DE CALI	13/08/1990	31708	IX
E.P. 8305	13/12/1995	NOTARIA TERCERA DE CALI	23/01/1996	557	IX
E.P. 4559	16/11/1999	NOTARIA TERCERA DE CALI	26/11/1999	7911	IX
E.P. 6.004	02/12/2004	NOTARIA TERCERA DE CALI	14/12/2004	13371	IX
E.P. 6241	27/12/2006	NOTARIA TERCERA DE CALI	19/01/2007	625	IX
E.P. 389	07/02/2008	NOTARIA TERCERA DE CALI	19/02/2008	1880	IX
E.P. 1907	11/05/2009	NOTARIA TERCERA DE CALI	26/05/2009	5950	IX

E.P. 3672	24/08/2009 NOTARIA TERCERA DE CALI	27/08/2009 9876	IX
ACT 116	04/03/2010 ASAMBLEA GRAL ORDINARIA	11/05/2010 5470	IX
E.P. 4421	21/10/2010 NOTARIA TERCERA DE CALI	26/10/2010 12622	IX

CERTIFICA

QUE POR ACTA NRO. 116 DEL 04 DE MARZO DE 2010 ASAMBLEA GRAL ORDINARIA, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 11 DE MAYO DE 2010 BAJO EL NRO. 5470 DE LIBRO IX, SE TRANSFORMO DE LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A. SIGLA: LAFRANCOL S.A. POR EL DE LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S. SIGLA: LAFRANCOL S.A.S.

CERTIFICA

QUE POR ESCRITURA NRO. 2339 DEL 10 DE JUNIO DE 2010 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 15 DE JUNIO DE 2010 BAJO EL NRO. 7070 DEL LIBRO IX, SE INSCRIBIO LA RESOLUCION DE LA TRANSFORMACION DE SOCIEDAD POR ACCIONES SIMPLIFICADA A SOCIEDAD ANONIMA.

CERTIFICA

VIGENCIA: 29 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 2057

CERTIFICA

OBJETO SOCIAL. LA COMPAÑIA SE CONSTITUYE CON EL OBJETO DE: A) FABRICACION, DISTRIBUCION Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPUBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUIMICOS, FARMACEUTICOS, ALIMENTICIOS FUNCIONALES, COSMETICOS Y FISIOLÓGICOS REACTIVOS, ANTIBIOTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETETICOS, COLORANTES, DE PERFUMERIA, DISPOSITIVOS MEDICOS Y AFINES. B) LA REPRESENTACIÓN DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. C) FABRICACIÓN, IMPORTACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPO DE PRODUCTOS VETERINARIOS. D) LA REALIZACIÓN DE TODOS LOS ACTOS, CONTRATOS, CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS FINES ANTES INDICADOS. E) IMPORTAR CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUÍMICOS, FARMACÉUTICOS, ALIMENTICIOS FUNCIONALES, COSMÉTICOS Y FISIOLÓGICOS, REACTIVOS, ANTIBIÓTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETÉTICOS, COLORANTES, DE PERFUMERÍA, DISPOSITIVOS MÉDICOS Y AFINES Y/O PRODUCTOS INTERMEDIOS O A GRANEL. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRÁ LA SOCIEDAD ADQUIRIR Y VENDER BIENES RAÍCES Y MUEBLES, DARLOS Y TOMARLOS EN ARRENDAMIENTO, GARANTIZAR CON HIPOTECA SOBRE LOS BIENES RAÍCES O CON PRENDA SOBRE LOS BIENES MUEBLES, OBLIGACIONES A CARGO DE LA SOCIEDAD; DAR Y RECIBIR A MUTUO COMERCIAL DINERO Y CELEBRAR LOS CONTRATOS COMERCIALES DE CAMBIO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES, FUNDAR EMPRESAS QUE TENGAN O NO LA MISMA FINALIDAD SOCIAL O ASOCIARSE CON ELLAS.

CERTIFICA

LA SOCIEDAD TIENE LOS SIGUIENTES ORGANOS PRINCIPALES: 1) LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS; 2) LA JUNTA DIRECTIVA; 3) LOS REPRESENTANTES LEGALES. .

FUNCIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS ENTRE OTRAS:

A) DECLARAR ORDINARIA O EXTRAORDINARIAMENTE DISUELTA Y EN ESTADO DE LIQUIDACION A LA SOCIEDAD. B) AUTORIZAR LA VENTA, TRANSFERENCIA, ACTOS DISPOSITIVOS, DE ADMINISTRACION, O ARRIENDO, HIPOTECAR, GRAVAR, TOTAL O PARCIALMENTE LOS BIENES QUE COMPONEN SU PATRIMONIO; C) DECRETAR EL AUMENTO DE CAPITAL AUTORIZADO; D) DECRETAR LA PRORROGA DEL TERMINO DE DURACION DE LA SOCIEDAD; E) REMOVER EN CUALQUIER MOMENTO AL PRESIDENTE EJECUTIVO, A LOS MIEMBROS DE LA JUNTA DIRECTIVA O AL REVISOR FISCAL Y SUS RESPECTIVOS SUPLENTE; F) REALIZAR CUALQUIER MODIFICACION ESTATUTARIA; G) DISPONER LA ESCISION, FUSION O TRANSFORMACION DE LA SOCIEDAD; H) NOMBRAR A LOS MIEMBROS DE LA JUNTA DIRECTIVA Y EL REVISOR FISCAL DE LA SOCIEDAD Y SUS RESPECTIVOS SUPLENTE; M) AUTORIZAR LA READQUISICION DE ACCIONES POR PARTE DE LA COMPAÑIA, TOMADAS DE LAS RESERVAS QUE PARA TAL EFECTO SE CONSTITUYEN O DE LAS UTILIDADES LIQUIDADAS, SIEMPRE QUE LAS ACCIONES SE ENCUENTREN LIBERADAS Y DETERMINAR, CON ARREGLO A LA LEY, LA DESTINACION POSTERIOR QUE DEBERA DARSELE A ESAS ACCIONES; S) NOMBRAR Y REMOVER EL LIQUIDADOR DE LA SOCIEDAD Y SU SUPLENTE, FIJAR SU REMUNERACION Y CONSIDERAR, APROBAR O IMPROBAR SUS CUENTAS.

LA JUNTA DIRECTIVA. SE COMPONE DE TRES (3) MIEMBROS QUE SERÁN ELEGIDOS POR LA ASAMBLEA

GENERAL DE ACCIONISTAS. SUS SUPLENTE SERAN NUMERICOS.

FUNCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA ENTRE OTRAS:

- A) CONVOCAR A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS A REUNIONES ORDINARIAS Y EXTRAORDINARIAS, SIEMPRE QUE LO EXIJAN LAS NECESIDADES IMPREVISTAS O URGENTES DE LA SOCIEDAD O LO SOLICITEN ACCIONISTAS QUE REPRESENTEN NO MENOS DEL VEINTE Y CINCO POR CIENTO (25%) DE LAS ACCIONES SUSCRITAS Y PAGADAS;
- B) CREAR LOS CARGOS QUE JUZGUE NECESARIOS PARA LA BUENA MARCHA DE LA EMPRESA, SEÑALAR SUS FUNCIONES, FIJAR SUS ASIGNACIONES O LA FORMA DE RETRIBUCIÓN, NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE A LOS EMPLEADOS DE LA SOCIEDAD, EXCEPTO AQUELLOS CUYO NOMBRAMIENTO O REMOCIÓN CORRESPONDA A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS A LAS PERSONAS QUE DEBEN CORRESPONDERLOS O LOS DESEMPEÑEN.
- C) NOMBRAR, REMOVER Y FIJAR ASIGNACIONES AL PRESIDENTE EJECUTIVO, VICEPRESIDENTES Y ADMINISTRADORES QUE REPORTEN DIRECTAMENTE A LA PRESIDENCIA EJECUTIVA.
- E) CONSIDERAR Y ANALIZAR LOS BALANCES DE PRUEBA, LO MISMO QUE APROBAR PREVIAMENTE A LA CELEBRACIÓN DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, LOS BALANCES DE PRUEBA, Y APROBAR PREVIAMENTE EL BALANCE GENERAL DE FIN DE EJERCICIO, EL INFORME DE LA ADMINISTRACIÓN Y EL PROYECTO SOBRE DISTRIBUCIÓN DE UTILIDADES O CANCELACIÓN DE PÉRDIDAS QUE SE PROPONDRÁN A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS EN SUS REUNIONES ORDINARIAS. PRESENTAR, CONJUNTAMENTE CON EL PRESIDENTE EJECUTIVO, A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS LOS BALANCES, CUENTAS E INVENTARIOS DE LA COMPAÑÍA Y PROPONER LA DISTRIBUCIÓN DE UTILIDADES.
- F) FIJAR Y REGLAMENTAR CUANDO LO ESTIME CONVENIENTE EL PAGO DE INTERESES SOBRE LOS DIVIDENDOS EXIGIBLES NO COBRADOS POR LOS ACCIONISTAS.
- G) DETERMINAR LA APLICACIÓN QUE DEBA DARSE A LAS UTILIDADES QUE CON EL CARÁCTER DE RESERVA DE INVERSIÓN, HAYAN SIDO APROPIADAS POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, PARA EL APROVECHAMIENTO DE INCENTIVOS ESTABLECIDOS POR LAS LEYES FISCALES.
- H) AUTORIZAR POR VÍA GENERAL, LIBERALIDADES, BENEFICIOS O PRESTACIONES DE CARÁCTER EXTRALEGAL A FAVOR DEL PERSONAL DE LA SOCIEDAD.
- I) DECIDIR EN CASO DE MORA DE UN ACCIONISTA, PARA EL PAGO DE INSTALAMENTOS PENDIENTES SOBRE ACCIONES QUE HUBIERE SUSCRITO, EL ARBITRIO DE INDEMNIZACIÓN QUE DEBA EMPLEARSE POR EL PRESIDENTE EJECUTIVO, ENTRE LOS VARIOS AUTORIZADOS POR LA LEY;
- J) AUTORIZAR AL PRESIDENTE EJECUTIVO, PARA QUE SOLICITE, DE ACUERDO CON LA LEY VIGENTE, LLEGADO EL CASO, QUE SE ADMITA A LA COMPAÑÍA EN LA CELEBRACIÓN DE CONCORDATO PREVENTIVO CON SUS ACREEDORES, O REESTRUCTURACION EMPRESARIAL.
- Q) CREAR LOS COMITÉS QUE ESTIME CONVENIENTES PARA ASESORAR AL PRESIDENTE EJECUTIVO Y REPRESENTANTES LEGALES DE LA SOCIEDAD EN DETERMINADOS ASUNTOS, FIJARLES SUS FUNCIONES Y SEÑALAR LA REMUNERACIÓN DE SUS MIEMBROS;
- R) AUTORIZAR AL TERCER REPRESENTANTE LEGAL QUE ES EL PRESIDENTE EJECUTIVO, AL CUARTO Y QUINTO REPRESENTANTES LEGALES PARA COMPROMETER A LA SOCIEDAD O A LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTÍA SUPERIOR A SEIS MIL SALARIOS MINIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (6,000 SMMLV) PARA CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA CON LA NACIÓN (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PÚBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMÍA MIXTA), EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTÍAS NECESARIOS HASTA LA CUANTÍA ANTES MENCIONADA Y REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA EN CUALQUIER TRÁMITE O PROCESO JUDICIAL QUE SE ADELANTE ANTE LAS JURISDICCIONES CIVIL, LABORAL, COMERCIAL, PENAL Y CONTENCIOSO ADMINISTRATIVA EN CALIDAD DE DEMANDANTES O DEMANDADOS Y CUALQUIER OTRO TRÁMITE EN EL QUE SE REQUIERA REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA ANTE ENTIDADES Y ORGANISMOS DEL ESTADO DE CUALQUIER ORDEN O ENTIDADES DE NATURALEZA PRIVADA..
- S) AUTORIZAR AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL PARA ADQUIRIR ACTIVOS FIJOS SUPERIOR A DOSCIENTOS UNO SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (201 SMMLV), CRÉDITOS CON ENTIDADES FINANCIERAS SUPERIORES A UN MILLÓN QUINIENTOS MIL DÓLARES AMERICANOS (US\$1.500.0000) Y DEFINIR LAS ATRIBUCIONES AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL CORRESPONDIENTE A OTRAS COMPRAS POR CONCEPTO DE ASESORÍAS Y GASTOS DIFERENTES A LOS ANTERIORES.
- T) AUTORIZAR AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPAÑÍA PARA QUE CELEBREN CONTRATOS DE SOCIEDAD O PARTICIPEN EN OTRAS COMPAÑÍAS COMERCIALES.
- U) AUTORIZAR AL TERCER Y CUARTO REPRESENTANTE LEGAL PARA QUE SUSCRIBAN TODA CLASE DE DOCUMENTOS PÚBLICOS O PRIVADOS Y CON EL PROPÓSITO DE INSTRUMENTAR CUALQUIER TIPO DE ACTOS, NEGOCIOS JURÍDICOS, OPERACIONES DE CUALQUIER ÍNDOLE, Y SIEMPRE Y CUANDO SUPERE

LA CUANTÍA PREVISTA PARA LA REALIZACIÓN DE ACTOS POR PARTE DEL REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPAÑÍA.

V) SOBRE LAS BASES QUE SEÑALE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, REGLAMENTAR LA EMISIÓN Y SUSCRIPCIÓN DE BONOS.

W) AUTORIZAR LA CONSTITUCIÓN O SUPRESIÓN DE SUCURSALES O AGENCIAS.

BB) AUTORIZAR LA NOVACIÓN O CUALQUIER FORMA EXTINTIVA DE OBLIGACIONES.

CC) AUTORIZAR LA ENAJENACIÓN A CUALQUIER TÍTULO RELACIONADA CON MAQUINARIA INDUSTRIAL, TERRENOS, EDIFICIOS E INTANGIBLES Y APROBAR DONACIONES. IGUALMENTE AUTORIZARÁ LA CONSTITUCIÓN DE GARANTÍAS HIPOTECARIAS, PRENDARIAS O DE CUALQUIER OTRA ÍNDOLE SOBRE DICHOS ACTIVOS.

DD) EMITIR ACCIONES DEL CAPITAL AUTORIZADO POR SUSCRIBIR.

REPRESENTACION LEGAL. ADMINISTRACION. LA ADMINISTRACIÓN DE LA SOCIEDAD ESTA A CARGO DE LOS ACCIONISTAS, QUIENES LA DELEGAN EN EL PRESIDENTE EJECUTIVO, TERCER REPRESENTANTE LEGAL DE LA COMPAÑÍA, ASÍ COMO LA ASÍ COMO LA GESTIÓN Y EJECUCIÓN DE LOS NEGOCIOS Y ASUNTOS SOCIALES. EL PRESIDENTE EJECUTIVO DE LA SOCIEDAD, SERÁ DESIGNADO POR LA JUNTA DIRECTIVA PARA PERÍODOS DE UN (1) AÑO, SIN PERJUICIO DE SU LIBRE REMOCIÓN Y REELECCIÓN INDEFINIDA.

EL PRESIDENTE Y VICEPRESIDENTE DE LA JUNTA DIRECTIVA, SERÁ TAMBIÉN REPRESENTANTE LEGAL PRIMERO Y SEGUNDO DE LA SOCIEDAD. LAS ATRIBUCIONES INHERENTES A LA CALIDAD DE REPRESENTANTES LEGALES, DE ESTOS CARGOS Y EN ESPECIAL LAS DISPOSITIVAS, SERÁN EJERCIDAS SIN LAS LIMITACIONES ESTABLECIDAS EN ÉSTOS ESTATUTOS.

EL CUARTO Y QUINTO REPRESENTANTE LEGAL, SERÁN REPRESENTANTES LEGALES DE LA SOCIEDAD QUIENES SON ELEGIDOS POR LA JUNTA DIRECTIVA CON SUS LIMITACIONES EN SUS FUNCIONES.

LAS ATRIBUCIONES INHERENTES A LA CALIDAD DEL CUARTO REPRESENTANTE LEGAL, Y EN ESPECIAL LAS DISPOSITIVAS, SERÁN EJERCIDAS CON SUJECCIÓN A LAS LIMITACIONES ESTABLECIDAS EN ÉSTOS ESTATUTOS PARA EL PRESIDENTE EJECUTIVO QUIEN ES EL TERCER REPRESENTANTE LEGAL.

EXISTIRÁ UN QUINTO REPRESENTANTE LEGAL DE LA SOCIEDAD QUE TENDRÁ LIMITACIÓN EN SUS FUNCIONES CUANDO SE TRATE DE COMPROMETER A LA SOCIEDAD O A LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTÍA NO SUPERIOR A SEIS MIL SALARIOS MINIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (6,000 SMLV) PARA CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA CON LA NACIÓN (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PÚBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMÍA MIXTA), EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTÍAS NECESARIOS HASTA LA CUANTÍA ANTES MENCIONADA Y REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA EN CUALQUIER TRÁMITE O PROCESO JUDICIAL QUE SE ADELANTE ANTE LAS JURISDICCIONES CIVIL, LABORAL, COMERCIAL, PENAL Y CONTENCIOSO ADMINISTRATIVA EN CALIDAD DE DEMANDANTES O DEMANDADOS Y CUALQUIER OTRO TRÁMITE EN EL QUE SE REQUIERA REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA ANTE ENTIDADES Y ORGANISMOS DEL ESTADO DE CUALQUIER ORDEN O ENTIDADES DE NATURALEZA PRIVADA.

FUNCIONES DEL PRESIDENTE EJECUTIVO. EL PRESIDENTE EJECUTIVO DE LA SOCIEDAD ES UN MANDATARIO CON REPRESENTACIÓN, INVESTIDO DE FACULTADES EJECUTIVAS Y ADMINISTRATIVAS, Y COMO TAL, TIENE A SU CARGO LA TERCERA REPRESENTACIÓN LEGAL, LA GESTIÓN COMERCIAL Y FINANCIERA, LA RESPONSABILIDAD DE LA ACCIÓN ADMINISTRATIVA, LA COORDINACIÓN Y SUPERVISIÓN GENERAL DE LA EMPRESA, LAS CUALES CUMPLIRÁ CON ARREGLO A LAS NORMAS DE ESTOS ESTATUTOS Y LAS DISPOSICIONES LEGALES, Y CON SUJECCIÓN A LAS ÓRDENES E INSTRUCCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA. ADEMÁS DE LAS FUNCIONES ANTES INDICADAS, CORRESPONDE AL PRESIDENTE EJECUTIVO DE LA SOCIEDAD: A) COMPROMETER A LA SOCIEDAD O A LOS NEGOCIOS SOCIALES EN CUANTÍA NO SUPERIOR A SEIS MIL SALARIOS MINIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (6,000 SMLV) PARA CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES DE COMPRAVENTA CON LA NACIÓN (MINISTERIOS Y DEPARTAMENTOS ADMINISTRATIVOS), ENTIDADES DESCENTRALIZADAS (ESTABLECIMIENTOS PÚBLICOS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMÍA MIXTA), EMPRESAS SOCIALES CIVILES Y COMERCIALES, CUALQUIERA QUE SEA SU NATURALEZA CON FACULTADES PARA EXIGIR O SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y GARANTÍAS NECESARIOS HASTA LA CUANTÍA ANTES MENCIONADA Y REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA EN CUALQUIER TRÁMITE O PROCESO JUDICIAL QUE SE ADELANTE ANTE LAS JURISDICCIONES CIVIL, LABORAL, COMERCIAL, PENAL Y CONTENCIOSO ADMINISTRATIVA EN CALIDAD DE DEMANDANTES O DEMANDADOS Y CUALQUIER OTRO TRÁMITE EN EL QUE SE REQUIERA REPRESENTAR A LA COMPAÑÍA ANTE ENTIDADES Y



CÁMARA
DE COMERCIO
DE CALI

20100688532-PRI

JUEVES 16 DICIEMBRE 2010 12:15:16 PM

/ Pag.5 - 12



* 21429670 *

ORGANISMOS DEL ESTADO DE CUALQUIER ORDEN O ENTIDADES DE NATURALEZA PRIVADA; ADQUISICIÓN DE ACTIVOS FIJOS NO SUPERIOR A DOSCIENTOS UNO SALARIOS MÍNIMOS MENSUALES LEGALES VIGENTES (201 SMMLV); OBTENER CRÉDITOS CON ENTIDADES FINANCIERAS NO SUPERIORES A UN MILLÓN QUINIENTOS MIL DÓLARES AMERICANOS (US\$1.500.0000) Y CONTRATAR OTRAS COMPRAS POR CONCEPTO DE ASESORÍAS Y GASTOS DIFERENTES A LOS ANTERIORES PREVIA APROBACIÓN DE LA JUNTA DIRECTIVA. B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LAS DECISIONES DE LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y DE LA JUNTA DIRECTIVA Y HACER USO DE LA RAZÓN SOCIAL. C) REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD CONFORME A LA LEY ANTE TODAS LAS AUTORIDADES CIVILES, JUDICIALES, MILITARES, SANITARIAS, DE POLICÍAS ADUANALES, POSTALES, ETC. D) ORGANIZAR LOS SERVICIOS Y LAS OFICINAS DE LA SOCIEDAD, LA CONTABILIDAD Y APLICAR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS. E) LLEVAR A CABO LA GESTIÓN COMERCIAL Y FINANCIERA. F) TENDRÁ LA PLENA RESPONSABILIDAD DE LA ACCIÓN ADMINISTRATIVA, LA COORDINACIÓN Y LA SUPERVISIÓN GENERAL DE LA SOCIEDAD, LAS CUALES CUMPLIRÁ CON ARREGLO A LAS NORMAS DE ESTOS ESTATUTOS. G) COMPARECER EN LOS JUICIOS, TRANSIGIR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES DE CUALESQUIERA NATURALEZA QUE FUEREN, INTERPONER TODO GÉNERO DE RECURSOS Y CONSTITUIR APODERADOS QUE LO REPRESENTEN JUDICIAL O EXTRAJUDICIALMENTE. I) HACER DEPÓSITOS EN BANCOS Y AGENCIAS BANCARIAS, FIRMAR CHEQUES, LETRAS, PAGARÉS, GIROS, LIBRANZAS Y CUALQUIER OTRO DOCUMENTO, ASÍ COMO NEGOCIAR ESTOS INSTRUMENTOS, TENERLOS, COBRARLOS Y PAGARLOS, DESCARGARLOS, ETC. J) NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE A LOS EMPLEADOS DISTINTOS DE LOS QUE LA JUNTA DIRECTIVA TENGA ATRIBUCIONES. K) PRESENTAR A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS, EN SUS REUNIONES ORDINARIAS, EL INFORME SOBRE LA FORMA COMO HAYA LLEVADO A CABO SU GESTIÓN E INNOVACIONES QUE CONVENGA INTRODUCIR PARA EL MEJOR SERVICIO DE SUS INTERESES. L) SUSCRIBIR TODA CLASE DE DOCUMENTOS PÚBLICOS O PRIVADOS, CUANDO LA JUNTA DIRECTIVA LO AUTORICE Y CON EL PROPÓSITO DE INSTRUMENTAR CUALQUIER TIPO DE ACTOS, NEGOCIOS JURÍDICOS, OPERACIONES DE CUALQUIER ÍNDOLE, Y SIEMPRE Y CUANDO NO SUPERE LA CUANTÍA PREVISTA EN ESTOS ESTATUTOS COMO LÍMITE DEL EJERCICIO DE SUS FUNCIONES, Y POR ENCIMA DE LA CUAL REQUIERE AUTORIZACIÓN DE LA JUNTA DIRECTIVA. M) PODRÁ EJERCER LA REPRESENTACIÓN LEGAL, SIN PERJUICIO DE LA MISMA FUNCIÓN ASIGNADA A LOS OTROS REPRESENTANTES LEGALES PARA OTORGAR PODERES A TERCEROS, NOMBRAR ABOGADOS Y PROCURADORES, INTERPONER RECLAMACIONES EN LA VÍA GUBERNATIVA, ANTE TRIBUNALES, JURISDICCIÓNES ORDINARIAS, LABORALES Y ESPECIALES, REPRESENTAR A LA SOCIEDAD ANTE ADMINISTRACIONES O HACIENDAS PÚBLICAS, PRIVADAS, NACIONALES, INTERNACIONALES Y AUTONÓMICAS, CONCURRIR A TODA CLASE DE SUBASTAS, CONCURSOS O SUMINISTROS OFICIALES O PARTICULARES, PUDIENDO POR TANTO REDACTAR, SUSCRIBIR, PRESENTAR Y, EN SU CASO, MEJORAR EN LICITACIÓN VERBAL O ESCRITA LAS OFERTAS O PROPOSICIONES PERTINENTES, ACEPTAR DONACIONES PARA LA SOCIEDAD Y ACEPTAR CON BENEFICIO DE INVENTARIO, LEGADOS, EJERCITAR ACCIONES O PONER EXCEPCIONES, PARA ACTUAR EN CALIDAD DE DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. N) ORDENAR LOS PAGOS A REALIZAR POR LA SOCIEDAD PARA QUE EL TESORERO O QUIEN HAGA SUS VECES, EXPIDA LAS ÓRDENES DE PAGO USANDO EL MEDIO MÁS EXPEDITO PARA CONTAR CON LA CELERIDAD QUE LOS NEGOCIOS SOCIALES EXIGEN; TODO ELLO DENTRO DE LAS LIMITACIONES ESTABLECIDAS EN ESTOS ESTATUTOS.

REVISOR FISCAL. LA DESIGNACIÓN DEL REVISOR FISCAL Y SUS RESPECTIVOS SUPLENTE CORRESPONDE A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y SERÁ ELEGIDO POR LA MAYORÍA ABSOLUTA DE LOS ACCIONISTAS PRESENTES.

CERTIFICA

DOCUMENTO: ACTA No. 116 DEL 04 DE MARZO DE 2010

ORIGEN: ASAMBLEA GRAL ORDINARIA

INSCRIPCIÓN: 11 DE MAYO DE 2010 No. 5472 DEL LIBRO IX

FUE (RON) NOMBRADO(S):

PRESIDENTE DE LA JUNTA DIRECTIVA Y REPRESENTANTE LEGAL

ESTHER ISABEL VENTURA DE RENDON

C.C.38979831

VICEPRESIDENTE DE LA JUNTA DIRECTIVA Y SEGUNDO REPRESENTANTE LEGAL

JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ

C.C.17125100

PRESIDENTE EJECUTIVO - TERCER REPRESENTANTE LEGAL
JUAN CAMILO PALACIO RAMIREZ
C.C.19455622

CUARTO REPRESENTANTE LEGAL
ROBERTO MAURICE VENTURA CRISPINO
C.C.9086003

QUINTO REPRESENTANTE LEGAL
JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR
C.C.80419709

CERTIFICA

DOCUMENTO: ACTA No. 116 DEL 04 DE MARZO DE 2010
ORIGEN: ASAMBLEA GRAL ORDINARIA
INSCRIPCION: 11 DE MAYO DE 2010 No. 5471 DEL LIBRO IX

FUE (RON) _NOMBRADO(S)

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

PRIMER RENGLON
ESTHER ISABEL VENTURA DE RENDON
C.C.38979831

SEGUNDO RENGLON
JUAN MARIA RENDON GUTIERREZ
C.C.17125100

TERCER RENGLON
LUIS ALFONSO MORA TEJADA
C.C.4610260

SUPLENTE

PRIMER RENGLON
JUAN MANUEL RENDON VENTURA
C.C.79939921

SEGUNDO RENGLON
ADRIANA RENDON DE ANTORCHA
C.C.66901857

TERCER RENGLON
CARLOS ANTONIO ESPINOSA PEREZ
C.C.16684716

CERTIFICA

DOCUMENTO: ACTA No. 118 DEL 29 DE JUNIO DE 2010
ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS
INSCRIPCION: 12 DE AGOSTO DE 2010 No. 9529 DEL LIBRO IX

FUE (RON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL FIRMA
DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA



CÁMARA
DE COMERCIO
DE CALI

20100688532-PRI

JUEVES 16 DICIEMBRE 2010 12:15:16 PM

/ Pag.7 - 12



* 21429669 *

NIT.860005813-4

CERTIFICA

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 02 DE AGOSTO DE 2010
ORIGEN: DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA
INSCRIPCION: 12 DE AGOSTO DE 2010 No. 9530 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S):

REVISOR FISCAL PRINCIPAL
LEANDRO FELIPE PAZ AGELVIS
C.C.14700811

REVISOR FISCAL SUPLENTE
HEYMAN ANTONIO GIL BALCAZAR
C.C.16796791

CERTIFICA

CAPITAL AUTORIZADO: \$20,000,000,000
NUMERO DE ACCIONES: 2,000,000,000
VALOR NOMINAL: \$10
CAPITAL SUSCRITO: \$16,466,752,380
NUMERO DE ACCIONES: 1,646,675,238
VALOR NOMINAL: \$10
CAPITAL PAGADO: \$16,466,752,380
NUMERO DE ACCIONES: 1,646,675,238
VALOR NOMINAL: \$10

CERTIFICA

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 03 DE DICIEMBRE DE 2009
INSCRIPCIÓN: 28 DE DICIEMBRE DE 2009 BAJO EL NRO. 14869 DEL LIBRO IX

CONSTA LA SITUACIÓN DE CONTROL:

CONTROLANTE: DORAL INVESTMENTS INTERNATIONAL INC
DOMICILIO: ISLAS VIRGENES BRITÁNICAS
ACTIVIDAD: OTRAS ACTIVIDADES EMPRESARIALES

CONTROLADA: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.
NIT: 890301463-8
DOMICILIO: CALI VALLE
NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LA FABRICACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUÍMICOS, FARMACÉUTICOS, ALIMENTOS FUNCIONALES, COSMÉTICOS Y FISIOLÓGICOS, REACTIVOS, ANTIBIÓTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETETICOS, COLORANTES DE PERFUMERÍA Y AFINES.

PRESUPUESTO DE CONTROL: POSEE PARTICIPACIÓN ACCIONARIA MAYOR AL 50% A PARTIR DEL 10 DE NOVIEMBRE DE 2009.

CERTIFICA

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 30 DE ABRIL DE 2004
INSCRIPCIÓN: 03 DE MAYO DE 2004 No. 4859 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 29 DE ABRIL DE 2005
INSCRIPCIÓN: 06 DE MAYO DE 2005 No. 4983 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 15 DE JUNIO DE 2006
INSCRIPCIÓN: 21 DE JUNIO DE 2006 No. 7526 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 01 DE NOVIEMBRE DE 2006
INSCRIPCIÓN: 28 DE NOVIEMBRE DE 2006 No. 13380 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 19 DE DICIEMBRE DE 2006
INSCRIPCIÓN: 21 DE DICIEMBRE DE 2006 No. 14301 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 19 DE DICIEMBRE DE 2007
INSCRIPCIÓN: 21 DE DICIEMBRE DE 2007 No. 13604 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 19 DE OCTUBRE DE 2009
INSCRIPCIÓN: 22 DE OCTUBRE DE 2009 No. 12216 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 23 DE FEBRERO DE 2010
INSCRIPCIÓN: 25 DE FEBRERO DE 2010 No. 2203 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 27 DE ABRIL DE 2010
INSCRIPCIÓN: 28 DE ABRIL DE 2010 NRO. 4911 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 10 DE JUNIO DE 2010
INSCRIPCION: 17 DE JUNIO DE 2010 NRO. 7195 DEL LIBRO IX

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 25 DE AGOSTO DE 2010
INSCRIPCION: 07 DE SEPTIEMBRE DE 2010 BAJO EL NRO. 10541 DEL LIBRO IX

CONSTA EL SIGUIENTE GRUPO EMPRESARIAL:

CONTROLANTE

LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.

NIT. 890301463-8

DOMICILIO: CALI VALLE

NACIONALIDAD: COLOMBIA

ACTIVIDAD: A) LA FABRICACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA EN EL TERRITORIO DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA O EN EL EXTRANJERO DE CUALESQUIERA TIPOS DE VACUNAS, PRODUCTOS QUÍMICOS, FARMACÉUTICOS, ALIMENTOS FUNCIONALES, COSMÉTICOS Y FISIOLÓGICOS, REACTIVOS, ANTIBIÓTICOS PARA USO HUMANO Y VETERINARIO, PRODUCTOS DIETÉTICOS, COLORANTES DE PERFUMERÍA Y AFINES. B) LA REPRESENTACIÓN DE CASAS FABRICANTES NACIONALES O EXTRANJERAS DE ESTOS MISMOS PRODUCTOS. C) FABRICACIÓN, IMPORTACIÓN, DISTRIBUCIÓN Y VENTA DE CUALESQUIERA TIPOS DE PRODUCTOS VETERINARIOS. D) LA REALIZACIÓN DE TODOS LOS ACTOS, CONTRATOS, CONVENIOS, DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON LOS FINES ANTES INDICADOS. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PUEDE LA SOCIEDAD ADQUIRIR Y VENDER BIENES RAÍCES Y MUEBLES, DARLOS Y TOMARLOS EN ARRENDAMIENTO, GARANTIZAR CON HIPOTECA SOBRE LOS BIENES RAÍCES O CON PRENDA SOBRE LOS BIENES MUEBLES, OBLIGACIONES A CARGO DE LA SOCIEDAD, DAR Y RECIBIR A MUTUO COMERCIAL DINERO Y CELEBRAR LOS CONTRATOS COMERCIALES DE CAMBIO EN TODAS SUS MANIFESTACIONES, FUNDAR EMPRESAS QUE TENGAN LA MISMA FINALIDAD SOCIAL O ASOCIARSE CON ELLAS.

SUBORDINADA

AMERICAN GENERICS S A S

NIT. 800223214-9

DOMICILIO: CALI VALLE

NACIONALIDAD: COLOMBIA

PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

ACTIVIDAD: DISTRIBUCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO.

SUBORDINADA

LAFRANCOL INTERNACIONAL S.A.S.

NIT. 815003912-2

DOMICILIO: PALMIRA VALLE

NACIONALIDAD: COLOMBIA

PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 3, ARTICULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.



ACTIVIDAD:REALIZACIÓN DE ACTIVIDADES DESDE LA ZONA FRANCA, LAS CUALES CONSISTEN EN LA PRESTACIÓN DE TODO TIPO DE SERVICIOS ASÍ COMO DISTRIBUIR, VENDER, COMPRAR, IMPORTAR, EXPORTAR Y ALMACENAR TODO TIPO DE MATERIAS PRIMAS, PRODUCTOS TERMINADOS Y SEMITERMINADOS RELACIONADOS CON LA INDUSTRIA DE ALIMENTOS, COSMÉTICA Y FARMACÉUTICA.

SUBORDINADA

LAFRANCOL PERÚ S.A

DOMICILIO:LIMA

NACIONALIDAD:PERU

PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 1, ARTICULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

ACTIVIDAD:DISTRIBUCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO.

SUBORDINADA

LABORATORIOS PAULY PHARMACEUTICAL S.A.S.

NIT. 800097402-6

DOMICILIO:CALI VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

ACTIVIDAD:DISTRIBUCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO.

SUBORDINADA

LAFRANCOL (USA) CORP

DOMICILIO:ESTADOS UNIDOS

NACIONALIDAD:ESTADOS UNIDOS

PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTICULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

ACTIVIDAD:DISTRIBUCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO.

SUBORDINADA

GAMAR SOCIEDAD S A S

NIT. 890312050-7

DOMICILIO:CALI VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTICULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

ACTIVIDAD:TODAS LAS ACTIVIDADES RELACIONADAS CON LAS ARTES GRÁFICAS.

SUBORDINADA

LAFRANCOL GUATEMALA S.A.

NIT. 4088707

DOMICILIO:GUATEMALA

NACIONALIDAD:GUATEMALA

PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

ACTIVIDAD:PRODUCCIÓN, FABRICACIÓN, EXPORTACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y/O ALIMENTICIOS Y NATURALES DE CONSUMO HUMANO Y LA COMERCIALIZACIÓN DE TODA CLASE DE MERCANCÍAS POR CUENTA PROPIA O EN NOMBRE DE TERCEROS.

SUBORDINADA

DISTRIBUCIONES UQUIFA S A S

NIT. 800182021-7

DOMICILIO:CALI VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

ACTIVIDAD:DISTRIBUCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y ALIMENTOS FUNCIONALES DE CONSUMO HUMANO.

SUBORDINADA

LABORATORIOS NATURMEDIK S A S

NIT. 800226363-1

DOMICILIO:CALI VALLE

NACIONALIDAD:COLOMBIA

PRESUPUESTO DE CONTROL:NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995.

ACTIVIDAD:DISTRIBUCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO.

SUBORDINADA

LAFRANCOL DOMINICANA S.A.
DOMICILIO: SANTO DOMINGO REPÚBLICA DOMINICANA
NACIONALIDAD: REPÚBLICA DOMINICANA
PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 1, ARTÍCULO 27 DE LA LEY 222.
ACTIVIDAD: FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.

SUBORDINADA

LABORATORIO FRANCO-COLOMBIANO DEL ECUADOR S.A.

DOMICILIO: GUAYAQUIL, REPÚBLICA DEL ECUADOR

NACIONALIDAD: ECUATORIANA

PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 1, ARTICULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995. LA FECHA DE LA PRIMERA TRANSACCION COMERCIAL FUE EN JUNIO DE 2009 Y LA CAPITALIZACION SE HIZO EN OCTUBRE DE 2009.

ACTIVIDAD: DEDICARSE A LA FABRICACIÓN, PRODUCCIÓN, EMPAQUE, COMERCIALIZACIÓN, DISTRIBUCIÓN, COMPRAVENTA, IMPORTACIÓN, EXPORTACIÓN Y/O REPRESENTACIÓN DE TODO TIPO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, HIGIÉNICOS, COSMÉTICOS, ALIMENTICIOS, DIETÉTICOS Y BAJOS EN CALORÍAS, VETERINARIOS, APARATOS E INSTRUMENTOS QUIRÚRGICOS, MÉDICOS, DENTALES Y VETERINARIOS. PODRÁ ADQUIRIR ACCIONES, PARTICIPACIONES O CUOTAS SOCIALES DE CUALQUIER CLASE DE COMPAÑÍA, SEA NACIONAL O EXTRANJERA, PUDIENDO INTERVENIR EN LA FUNDACIÓN O AUMENTO DE CAPITAL DE OTRAS SOCIEDADES QUE TENGAN OBJETIVOS SOCIALES RELACIONADOS CON EL SUYO. PODRÁ CONSTRUIR, ADQUIRIR EN PROPIEDAD, ARRENDAMIENTO O EN ASOCIACIÓN TODA CLASE DE PLANTAS INDUSTRIALES PARA PRODUCCIÓN, EMPAQUE, PROCESAMIENTO O CUALQUIER OTRA FORMA PARA LA COMERCIALIZACIÓN EN EL MERCADO INTERNO Y EXTERNO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS YA SEA PARA EL CONSUMO HUMANO, VEGETAL O ANIMAL.

SUBORDINADA

FOCUS PHARMACEUTICAL S.A.

NIT: 900.104.555-8

DOMICILIO: BOGOTÁ D.C.

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

PRESUPUESTO DE CONTROL: NUMERAL 1, ARTICULO 27 DE LA LEY 222 DE 1995. LA FECHA DE LA PRIMERA TRANSACCION COMERCIAL FUE EN ENERO DE 2010 Y LA CAPITALIZACION SE HIZO EN ENERO DE 2010.

ACTIVIDAD: EL OBJETO PRINCIPAL DE LA SOCIEDAD ES EL DESARROLLO, FABRICACIÓN O PRODUCCIÓN, DIRECTAMENTE O A TRAVÉS DE TERCEROS EN CUALQUIER MODALIDAD NEGOCIAL, LA COMERCIALIZACIÓN Y DISTRIBUCIÓN, NACIONAL O INTERNACIONAL, DE TODA CLASE DE ARTÍCULOS DE GÉNERO FARMACÉUTICO, ESPECÍFICAMENTE DE MEDICAMENTOS ESA ACTIVIDAD PRINCIPAL CONLLEVA LA HABILITACIÓN PARA DESARROLLAR TODA OTRA CONEXA O NECESARIA, INCLUYENDO DE MANERA ESPECIAL PERO NO LIMITATIVA, LA INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA, EL DESARROLLO DE PRODUCTOS MÉDICOS Y FARMACÉUTICOS, EQUIPOS MÉDICOS, TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS Y EN GENERAL, TODO AQUELLO VINCULADO A LA PROTECCIÓN DE LA SALUD HUMANA.

PODRÁ EFECTUAR LA INVERSIÓN EN BIENES INMUEBLES, URBANOS O RURALES Y LA ADQUISICIÓN, ADMINISTRACIÓN, ARRENDAMIENTO, GRAVAMEN Y ENAJENACIÓN DE LOS MISMOS.

LA INVERSIÓN DE FONDOS PROPIOS, EN BIENES INMUEBLES, BONOS, VALORES BURSÁTILES Y PARTES DE INTERÉS EN SOCIEDADES COMERCIALES, ASÍ COMO LA NEGOCIACIÓN DE TODA CLASE DE DERECHOS DE CRÉDITO.

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.5234-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
UBICADO EN: ---K 1 46 84 DE CALI
RENOVO : POR EL AÑO 2010

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.369809-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
UBICADO EN: --K 1 46A 70 DE CALI
FECHA MATRICULA : 29 DE ABRIL DE 1994
RENOVO : POR EL AÑO 2010

CERTIFICA



QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.369810-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
UBICADO EN: ---K 1A 46 A 32 DE CALI
FECHA MATRICULA : 29 DE ABRIL DE 1994
RENOVO : POR EL AÑO 2010

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.734908-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
UBICADO EN: CRA. 1A NRO. 46A 28 DE CALI
FECHA MATRICULA : 28 DE MARZO DE 2008
RENOVO : POR EL AÑO 2010

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.734911-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
UBICADO EN: CRA. 1B NRO. 46A 121 DE CALI
FECHA MATRICULA : 28 DE MARZO DE 2008
RENOVO : POR EL AÑO 2010

CERTIFICA

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.734913-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
UBICADO EN: CRA. 3 NRO. 47 25 DE CALI
FECHA MATRICULA : 28 DE MARZO DE 2008
RENOVO : POR EL AÑO 2010

CERTIFICA

QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 25 DE MARZO DE 2010

CERTIFICA

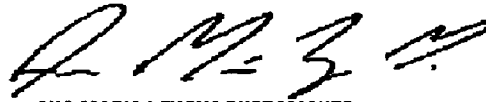
QUE HACIENDA CALI FUE INFORMADO(A) EL 03 DE ABRIL DE 2008 DE LA APERTURA DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 734908-2 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
QUE LA SECRETARIA DE SALUD FUE INFORMADO(A) EL 03 DE ABRIL DE 2008 DE LA APERTURA DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 734908-2 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
QUE PLANEACION FUE INFORMADO(A) EL 03 DE ABRIL DE 2008 DE LA APERTURA DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 734908-2 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
QUE HACIENDA CALI FUE INFORMADO(A) EL 03 DE ABRIL DE 2008 DE LA APERTURA DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 734913-2 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
QUE LA SECRETARIA DE SALUD FUE INFORMADO(A) EL 03 DE ABRIL DE 2008 DE LA APERTURA DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 734913-2 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
QUE PLANEACION FUE INFORMADO(A) EL 03 DE ABRIL DE 2008 DE LA APERTURA DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 734913-2 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
QUE HACIENDA CALI FUE INFORMADO(A) EL 03 DE ABRIL DE 2008 DE LA APERTURA DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 734911-2 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
QUE LA SECRETARIA DE SALUD FUE INFORMADO(A) EL 03 DE ABRIL DE 2008 DE LA APERTURA DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 734911-2 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL
QUE PLANEACION FUE INFORMADO(A) EL 03 DE ABRIL DE 2008 DE LA APERTURA DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 734911-2 LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL

CERTIFICA

QUE NO FIGURAN OTRAS INSCRIPCIONES QUE MODIFIQUEN TOTAL O PARCIALMENTE EL PRESENTE CERTIFICADO.
LOS ACTOS Y DOCUMENTOS REGISTRADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE SU INSCRIPCION, SIEMPRE Y CUANDO DENTRO DE DICHO TERMINO NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1.995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.
DADO EN CALI A LOS 16 DIAS DEL MES DE DICIEMBRE DEL AÑO 2010 HORA: 12:14:10

EL SECRETARIO


ANA MARIA LENGUA BUSTAMANTE

TRASLADO

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 09-109472- -00003-0000 Fecha: 2011-02-15 16:47:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 400 OPOSIOBSERV1ER Folios: 21											
FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN													
1 OPOSICIÓN A SOLICITUD DE: <table border="0"><tr><td>☒ Patente de Invención</td><td>☐ Marca Colectiva</td></tr><tr><td>☐ Patente de Modelo de Utilidad</td><td>☐ Marca de Certificación</td></tr><tr><td>☐ Diseño Industrial</td><td>☐ Lema Comercial</td></tr><tr><td>☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados</td><td>☐ Marcas de Productos o Servicios</td></tr><tr><td></td><td>☐ Denominación de Origen</td></tr></table>				☒ Patente de Invención	☐ Marca Colectiva	☐ Patente de Modelo de Utilidad	☐ Marca de Certificación	☐ Diseño Industrial	☐ Lema Comercial	☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados	☐ Marcas de Productos o Servicios		☐ Denominación de Origen
☒ Patente de Invención	☐ Marca Colectiva												
☐ Patente de Modelo de Utilidad	☐ Marca de Certificación												
☐ Diseño Industrial	☐ Lema Comercial												
☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados	☐ Marcas de Productos o Servicios												
	☐ Denominación de Origen												
2 SOLICITUD PUBLICADA		Número del expediente: <u>09-109472</u> Solicitante: <u>JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.</u> Apoderado: <u>DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN</u> Título de la nueva creación o denominación del signo <u>MODULADORES</u> <u>DE CANNABINOIDES HEXAHIDRO-CICLOHEPTAPIRAZOL</u> Gaceta: <u>GACETA 622 DEL 19 NOVIEMBRE DE 2010 PUB. No. 909</u>											
3 OPOSICIÓN PRESENTADA POR:													
OPOSITOR		IDENTIFICACIÓN <table border="0"><tr><td>☐ C.C.</td><td>☒ NIT</td></tr><tr><td>☐ C.E.</td><td>☐ Otro</td></tr></table> Cual: _____ Número <u>890.301.463-8</u>		☐ C.C.	☒ NIT	☐ C.E.	☐ Otro						
☐ C.C.	☒ NIT												
☐ C.E.	☐ Otro												
REPRESENTANTE O APODERADO		IDENTIFICACIÓN <table border="0"><tr><td>☒ C.C.</td><td>☐ NIT</td></tr><tr><td>☐ C.E.</td><td>☐ Otro</td></tr></table> Cual: _____ Número <u>79.579.680 T.P. 71.168</u>		☒ C.C.	☐ NIT	☐ C.E.	☐ Otro						
☒ C.C.	☐ NIT												
☐ C.E.	☐ Otro												
4 FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN		Causal: _____ Signo fundamento de la oposición: _____ Expediente y/o registro de la marca opositora (De ser marca el signo fundamento de la oposición): _____ Justificación: <u>VER ANEXO</u> _____ _____ _____											
5 PRÓROGA		☐ SI ☐ NO Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____											
6 INVOCACIÓN DE NOTORIEDAD		☐ SI ☐ NO Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____											
7 CONCEPTO DE OPOSICIÓN		☐ SI ☐ NO Comprobante de pago No. <u>11-0013497</u> Fecha: <u>14-feb-11</u>											

8 ANEXOS

☐ SI

☐ NO

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuera el caso.
- ☐ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés , si fuere el caso.
- ☒ Documento que acrediten la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.
- ☐ Tasa de próroga
- ☒ Copias para traslado.

9 Nombre y firma

Nombre: TITO NOE PARRA MURILLO

Firma

C.C.

79.579.680

T.P. 71.168

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S.D.

REF: Expediente: 09-109472

TÍTULO SOLICITADO: MODULADORES DE CANNABINOIDES HEXAHIDRO-CICLOHEPTAPIRAZOL.

PUBLICACIÓN: GACETA 622 del 19 de noviembre de 2010, N° de publicación 909.

SOLICITANTE: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

APODERADO: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

TRÁMITE: PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

TITO NOÉ PARRA MURILLO, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 71168 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO S.A. LAFRANCOL S.A.**, sociedad constituida y vigente de conformidad con las leyes colombianas, con domicilio en Cali, Valle, en los términos y para los efectos del poder y del certificado de existencia y representación legal adjuntos, y estando dentro del plazo establecido por el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000, muy respetuosamente me permito presentar oposición contra la solicitud de patente de invención indicada en el epígrafe.

I. PETICIÓN

Sírvase, señor Superintendente, proceder a negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 09-109472, por incumplir los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina. Lo anterior con base en los fundamentos que se expondrán a continuación.

II. LEGÍTIMO INTERÉS

Asiste a **LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO S.A LAFRANCOL S.A.**, legítimo interés para presentar esta oposición, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría, en forma contraria al Régimen Común Andino de Propiedad Industrial, el empleo de ciertas sustancias y composiciones farmacéuticas, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales y de la libre competencia.

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

La solicitud de la referencia incumple los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, estos son: Novedad, Nivel Inventivo y Aplicación Industrial. Vale recordar que por Novedad se entiende aquella invención que no se encuentra comprendida dentro del estado de la técnica, siendo ésta última la que comprende todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de la patente. Con respecto al Nivel Inventivo, cabe señalar que dicho requisito se cumple cuando a una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, no se le hubiese resultado dicha invención obvia o derivada de manera evidente del estado de la técnica. Por último, se entiende que una aplicación es susceptible de aplicación industrial cuando su objeto puede ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva.

Así, conforme con lo anterior, es imprescindible señalar que las composiciones y combinaciones bicíclicas de tipo cicloheptapirazol que son moduladores del receptor de cannabinoide, el cual puede estar en combinación con otros agentes activos como son agentes anticonceptivos o anticonvulsivos, útiles en el tratamiento de un síndrome, trastorno o enfermedad relacionada con el apetito, metabolismo, diabetes, entre otras, son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica. No existe ninguna novedad sobre estos preceptos y mucho menos nivel inventivo. De esta forma, es necesario manifestar que las composiciones y combinaciones farmacéuticas que involucran moléculas como las propuestas en la presente solicitud, no presentan ninguna clase de novedad ni de nivel inventivo, luego sería inadecuado conceder un beneficio patentario. Cabe decir que dicha solicitud representa prácticas comunes dentro del sector farmacéutico tanto en Colombia como en muchos otros países. Así, no debe concederse dicho beneficio a composiciones y combinaciones farmacéuticas que

ya son mundialmente conocidas, ya que de ser así, sería flagrante la violación de los preceptos normativos concernientes con los requisitos esenciales que debe cumplir una solicitud de patente para acceder al beneficio.

Ahora bien, con respecto a las composiciones farmacéuticas de las cuales se hace referencia, donde se involucran agentes tales como Lamotrigina, Gabapentina, Fenitoina, Topiramato, Carbamazepina, entre muchos otros, es imprescindible manifestar que no puede la solicitante pretender acceder a un beneficio patentario sobre formulaciones farmacéuticas que comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico-farmacéutico. Así, en este orden, consideramos pertinente traer a colación menciones realizadas sobre dichas moléculas con el fin de demostrar lo argumentado hasta el momento. En "The Merck Index" (Anexo), puede observarse que el principio activo Lamotrigina se encuentra bajo el conocimiento público desde un tiempo considerable. De este modo, puede observarse que el mismo ostenta beneficios patentarios concedidos por la Oficina Europea de Patentes y por Estados Unidos de América, **No. EP 21121 y US 4602017** (Años 1981 y 1986) respectivamente. Por su parte, Gabapentina obtuvo beneficios patentarios concedidos por Alemania y por Estados Unidos de América, **No. DE 2460891 y US 4024175** (Años 1976 y 1977) respectivamente. Así mismo, valga mencionar que la molécula Fenitoina ostenta beneficio patentario concedido por Estados Unidos de América, **No. US 2409754** (Año 1946). Igualmente, es imprescindible manifestar que el principio activo Topiramato obtuvo beneficio patentario concedido por Estados Unidos de América, **No. US 4513006** (Año 1985). Por último, valga señalar que la molécula Carbamazepina obtuvo beneficio patentario concedido por Estados Unidos de América, **No. US 2948718** (Año 1960).

En este orden, es claro que no puede existir un beneficio patentario que reivindique composiciones y combinaciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de síndromes, trastornos o enfermedades relacionadas con el apetito, metabolismo, diabetes, entre otras y que comprendan moléculas plenamente identificadas y utilizadas. A la luz de la normatividad aplicable sobre patentes, nadie puede pretender un derecho de patente sobre composiciones y combinaciones farmacéuticas que resultan carentes de novedad y nivel inventivo, ya que como es evidente, son eventos plenamente conocidos mundialmente. En consecuencia, es inocuo pretender solicitar una patente de invención como la tramitada bajo el expediente de la referencia.

Cabe destacar en última instancia que la solicitud de la referencia pretende proteger mediante el derecho patentario objetos que no son considerados invenciones. Es claro que una invención es toda creación humana que permita transformar la materia o energía que existe en la naturaleza, para su aprovechamiento por los seres humanos y satisfacer sus necesidades concretas. De igual modo, como ya se mencionó, según los parámetros de la Decisión 486 y normas concordantes, serán patentables las invenciones que cumplan con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial. No obstante, puede observarse que la solicitud en comento pretende reivindicar de acuerdo con sus puntos No. 2, 3, 4, 5 y 6, métodos de tratamiento, los cuales no se consideran invenciones. En este sentido, los métodos de tratamiento quirúrgicos, terapéuticos o de diagnósticos aplicables al cuerpo humano y los relativos a animales, y además la mezcla (Combinaciones) de productos (Moléculas) conocidos y su variación, bien sea en uso, forma, dimensión o de materia, NO se consideran invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial, luego NO pueden acceder a beneficios patentarios. Dicho así, se suma una circunstancia más que imposibilita definitivamente la concesión de la solicitud en mención.

Dicho así, la presente solicitud no cumple con los requisitos esenciales para acceder al derecho patentario por cuanto no se encuentran presentes la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho los artículos 16, 18 y 20 de la Decisión 486 de 2000.

V. PRUEBAS

1. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 928. (LAMOTRIGINA)
2. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 742. (GABAPENTINA)
3. The Merck Index. "An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 1262. (FENITOINA)

4. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 1641. (TOPIRAMATO)

5. The Merck Index. "An enciclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Fourteenth Edition. 2006. Página 288. (CARBAMAZEPINA)

VI. ANEXOS

Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos:

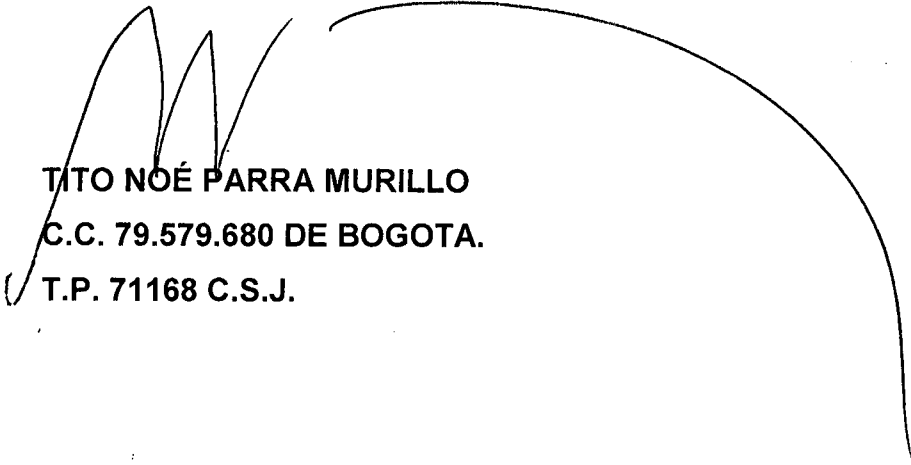
1. Poder para actuar.
2. Certificado de existencia y representación legal de LAFRANCOL S.A.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Copia para correr traslado al solicitante.
5. Los mencionados en el acápite de pruebas.

VII. NOTIFICACIONES

Mi representada y el suscrito las recibiremos en la Secretaría de su Despacho, o en la sede de LAFRANCOL ubicada en la Calle 108 No. 51-45 de Bogotá D.C.

Señor Superintendente,

Atentamente,


TITO NOÉ PARRA MURILLO
C.C. 79.579.680 DE BOGOTA.
(T.P. 71168 C.S.J.